ANNEXES TECHNIQUES

VERSION INITIALE VALIDÉE LE 23 JUILLET 2001

12ème MISE À JOUR VALIDÉE LE 5 JANVIER 2015

MÉDECINS RÉDACTEURS :

Dr Stéphane CHEVRIER	Chirurgie	CHP Saint-Grégoire
Dr Valère CLAUDE	Anatomie Pathologique	Laboratoire Rennes
Dr Isabelle CUMIN	Oncologie Médicale	CH Lorient
Dr Marie-Dominique GALIBERT	Recherche	Université Rennes
Dr Claudia LEFEUVRE	Oncologie Médicale	CEM Rennes
Dr Thierry LESIMPLE	Oncologie Médicale	CEM Rennes
Dr Patrice PLANTIN	Dermatologie	CH Quimper

En présence d'une lésion suspecte de mélanome, l'attitude standard implique l'exérèse limitée mais complète, passant donc au-delà des limites macroscopiques avec une marge de 2 millimètres environ, allant jusqu'à l'hypoderme inclus, sous anesthésie locale.

L'incision sera le plus souvent elliptique ; le grand axe sera orienté dans le sens des lignes cutanées mais aussi de manière à permettre une réexcision avec le minimum de perte cutanée.

Toutes les pièces d'exérèse ou de biopsies doivent être impérativement adressées en totalité à un anatomopathologiste ; l'examen extemporané n'a aucune raison d'être à ce stade.

Le compte rendu opératoire doit indiquer la marge d'exérèse choisie car, après fixation, la rétraction de la pièce rend cette mesure aléatoire.

L'estimation correcte de l'épaisseur nécessitant l'examen de toute la lésion et cette épaisseur n'étant donnée que par l'examen histologique, il est donc logique d'attendre le résultat avant une reprise chirurgicale afin de décider de la marge adéquate.

L'exérèse doit être réalisée de préférence à l'aide d'un bistouri à lame blanche plutôt qu'au bistouri électrique ou au laser.

Pour les lésions dont la surface ou la localisation rend l'exérèse complète d'emblée difficile, une biopsie partielle peut être faite à visée diagnostique ; en cas de discordance entre l'examen clinique et les résultats de l'examen anatomopathologique, cette biopsie doit être répétée.

La biopsie doit atteindre l'hypoderme, être de taille suffisante (*punch* $\geq$ 4 mm) et elle doit être réalisée dans les zones les plus épaisses et les plus foncées de la lésion ; il faut proscrire les biopsies à la pince, les curetages, les *shavings*.

Pour les lésions unguéales ou périunguéales, la biopsie doit intéresser le repli cutané et/ou la matrice unguéale ; un prélèvement limité à l'ongle est sans valeur.

L'âge, le sexe du patient et le site de la lésion sont indispensables à l'interprétation anatomopathologique.

Le diagnostic et l'histopronostic sont établis sur coupe histologique standard en coloration courante ; le fixateur utilisé sera le formol ou l'AFA donnant une meilleure qualité de coupe et de définition, particulièrement importante pour mesurer l'épaisseur de la lésion.

Les berges d'exérèse de la pièce opératoire doivent être marquées de préférence avant la fixation et au bloc opératoire ; le marquage doit se faire avec des encres de Chine de couleurs différentes, en évitant les bavures.

Pour les très petites lésions (moins de 5 mm), un plan de coupe passant par le centre de la lésion peut suffire ; pour les lésions de taille supérieure, plusieurs plans de coupe sont nécessaires.

L'immunohistochimie ne permet pas le diagnostic de malignité et ne doit pas être réalisée de manière systématique ; en revanche, elle peut être utile pour confirmer la nature mélanocytaire d'une lésion cutanée de présentation inhabituelle, primitive ou secondaire (en particulier non pigmentée), ou surtout d'une métastase ganglionnaire inaugurale ou autre.

Le compte rendu anatomopathologique doit comporter 7 critères indispensables :
- le type histologique ;
- le diagnostic de la nature mélanocytaire et de la malignité ;
- l'épaisseur maximum en millimètres (indice de Breslow) ;
- l'état des marges d'exérèse (*in sano* ou non) ;
- l'existence ou non d'une zone de régression ;
- l'existence ou non d'une ulcération ;
- l'activité mitotique si l'épaisseur est inférieure ou égale à 1 mm.

Les autres indications sont facultatives : niveau de Clark, lésion préexistante, emboles, perméation, type cellulaire, *stroma* réaction, phase de croissance.

En cas de difficulté diagnostique entre une tumeur bénigne et maligne, une étude FISH peut être effectuée auprès du Pr Marc-Antoine Belaud-Rotureau :
Monsieur le Professeur Marc-Antoine Belaud-Rotureau
Service de Cytogénétique et Biologie Cellulaire
CHU Pontchaillou
2, rue Henri Le Guilloux
35033 Rennes
Téléphone : 02-99-28-43-89
Fax : 02-99-28-43-90
E-mail : marc-antoine.belaud-rotureau@chu-rennes.fr

T	Epaisseur de la tumeur	Ulcération/Mitoses
Tis	NA	NA
T1	≤ 1,0 mm	a : sans ulcération et mitoses < 1/mm^2 b : avec ulcération et/ou mitoses ≥ 1/mm^2
T2	1,01 – 2,0 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
T3	2,01 – 4,0 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
T4	> 4,0 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
N	**Nombre de ganglions envahis**	**Micro/Macrométastases**
N0	Aucun	NA
N1	1 ganglion	a : micrométastase* b : macrométastase**
N2	2 – 3 ganglions	a : micrométastases* b : macrométastases** c : métastase(s) en transit et/ou nodule(s) satellite(s) sans ganglion métastatique
N3	•≥ 4 ganglions métastatiques •ou ganglions fixés, •ou métastase(s) en transit, •ou nodule(s) satellite(s), avec ganglion(s) métastatique(s)	
M	**Site**	**Lactate Déshydrogénase sérique**
M0	Pas de métastase à distance	NA
M1a	Cutané, sous-cutané ou ganglionnaire à distance	Normale
M1b	Poumon	Normale
M1c	•tout autre site métastatique viscéral •tout site métastatique	Normale Elevée

* : Les micrométastases sont diagnostiquées après analyse du ganglion sentinelle.
** : Les macrométastases sont détectées par l'examen clinique et confirmées par l'examen anatomopathologique.

Classification clinique*				Classification histologique**			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Tout T	N > N0	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				IIIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					Tout T	N3	M0
IV	Tout T	Tout N	M1	IV	Tout T	Tout N	M1

* : La classification clinique inclut l'analyse histologique de la tumeur primitive et l'évaluation clinique et/ou radiologique des métastases ; par convention, elle doit être utilisée après exérèse complète du mélanome primitif avec évaluation clinique des métastases régionales et à distance.

** : La classification histologique inclut l'analyse histologique de la tumeur primitive et l'examen anatomopathologique des ganglions régionaux après exérèse partielle (cad analyse du ganglion sentinelle) ou curage ganglionnaire ; les patients de stades histologiques 0 et IA sont l'exception : ils ne nécessitent pas d'évaluation histologique des ganglions régionaux.

En cas d'atteinte ganglionnaire inguinale, l'indication d'un curage inguinocrural est formelle : ce curage devra ramener si possible au moins 7 ganglions et il sera superficiel sauf en cas d'atteinte macroscopique et/ou du ganglion de Cloquet où il devra être également profond ; la réalisation d'un curage ilio-obturateur associé au curage inguinocrural est très discutée et, en l'absence de bénéfice prouvé, il n'est pas recommandé d'effectuer un curage ilio-obturateur de manière systématique, mais on peut recommander de vérifier l'absence d'anomalies peropératoires des sites ganglionnaires d'amont.

En cas d'atteinte ganglionnaire axillaire, il convient d'effectuer un curage axillaire complet des 3 étages de Berg ; ce curage doit ramener si possible au moins 10 ganglions.

En cas d'atteinte ganglionnaire cervicale, la chirurgie comporte au minimum un curage de la chaîne ganglionnaire atteinte mais l'indication d'un curage élargi aux chaînes ganglionnaires voisines homolatérales est recommandée en cas d'atteinte importante et le curage doit ramener si possible 20 ganglions.

L'examen anatomopathologique du curage doit obéir à certaines règles :
- il faut au moins une coupe passant par le centre de chaque ganglion ;
- il faut indiquer le nombre de ganglions examinés, le nombre de ganglions envahis et les ruptures capsulaires ;
- si les ganglions sont envahis, il est souhaitable d'indiquer le nombre de ganglions de plus de 3 cm et la taille du plus volumineux ;
- si les ganglions ne paraissent pas envahis macroscopiquement, il est recommandé de faire des coupes sériées macroscopiques et inclure le ou les ganglion(s) suspect(s) en totalité ;
- si les ganglions ne paraissent pas envahis à l'examen microscopique, il est recommandé de rechercher des métastases occultes par l'immunohistochimie.

Cette technique est applicable en cas d'envahissement ganglionnaire d'un mélanome, d'une tumeur de Merkel et d'un carcinome épidermoïde cutané, mais dans ces 2 dernières situations, le nombre de ganglions enlevés peut être moins important que pour un mélanome.

Les marges d'exérèse des mélanomes sont fonction de leur épaisseur (indice de Breslow) et sont les suivantes :

- mélanome intra-épidermique (*in situ*) : marge de 0,5 cm ;
- mélanome de Dubreuilh : marge de 1 cm (marge de 0,5 cm acceptable pour des raisons anatomiques, fonctionnelles et/ou esthétiques sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges) ;
- Breslow < 1 mm sans ulcération ni régression : marges de 1 cm ;
- Breslow ≥ 1 mm et/ou ulcération et/ou régression : marges de 1 à 2 cm ;
- Breslow ≥ 2 mm : marges de 2 cm.

Lors de la reprise chirurgicale, le chirurgien doit réaliser un dessin précis de sa reprise, à l'aide d'un centimètre, en joignant un schéma dûment annoté avec la pièce ; il est impératif de bien orienter cette pièce et de préciser la marge d'exérèse choisie dans toutes les directions avec exactitude.

L'incision sous-cutanée sera oblique vers la périphérie pour enlever le maximum de lymphatiques sous-cutanés. L'exérèse doit emporter toute la graisse sous-cutanée, le *fascia* pouvant être quant à lui respecté.

Le mode de réparation est généralement la greffe épidermique qui doit être prélevée à distance et du côté controlatéral à la lésion, cette greffe étant en principe effectuée dans le même temps opératoire sauf pour la plante du pied ; la suture directe est également fréquemment utilisée dans la réparation des pertes de substance de l'abdomen ou du dos.

Un mélanome unguéal ou de l'extrémité d'un doigt doit être traité par amputation partielle, enlevant la dernière phalange et l'articulation interphalangienne adjacente ; pour les 4 derniers orteils, l'amputation complète jusqu'à l'articulation métatarsophalangienne est souvent pratiquée car elle n'entraîne aucune séquelle fonctionnelle notable.

Seules des lésions volumineuses et/ou avec des lésions en transit doivent imposer l'amputation complète d'un doigt ou du premier orteil.

Au niveau de l'oreille, l'épaisseur du mélanome conditionne la marge d'exérèse, comme dans les autres localisations ; un mélanome de faible épaisseur pourra donc être traité par une excision partielle en respectant les marges habituelles.

En cas de mélanome de Dubreuilh *in situ* du visage, étendu ou périorificiel, une chirurgie micrographique peut être proposée [*cf. Annexe R' : Traitements chirurgicaux des carcinomes basocellulaires*].

Elle est fonction du stade initial du mélanome.

Mélanome *in situ* (stade 0) :
- examen clinique complet tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans à vie ;
- éducation à l'autodépistage ;
- pas d'imagerie systématique.

Stade I :
- examen clinique complet tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans à vie ;
- éducation à l'autodépistage ;
- pas d'imagerie systématique.

Stades II :
- examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans puis tous les ans à vie ;
- éducation à l'autodépistage ;
- échographie locorégionale tous les 6 mois pendant 5 ans en l'absence d'analyse initiale du ganglion sentinelle ;
- scanner corps entier à 6 et 12 mois si et seulement si traitement adjuvant par Interféron à faible dose ;

Stades III :
- examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans puis tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans à vie ;
- éducation à l'autodépistage ;
- échographie locorégionale tous les 6 mois pendant 5 ans en l'absence de curage initial (stade IIIA et N+ < 0,1 mm) ;
- TEP-FDG +/- scanner cérébral (membres) ou scanner corps entier (hors membres) semestriel les 3 premières années si et seulement si stade IIIB ou IIIC.

L'examen clinique doit comporter systématiquement :
- un interrogatoire complet à la recherche d'anomalies d'apparition récente ;
- la palpation de la cicatrice d'exérèse et des aires ganglionnaires régionales ;
- la recherche d'un 2ème mélanome primitif.

Le traitement par Interféron (IFN) à faible dose selon le schéma de Grob peut être proposé :

- chez les patients de moins de 75 ans ;
- opérés d'un mélanome d'indice de Breslow > 1,5 mm ;
- ulcéré (l'indication n'est pas retenue par le GROUM pour les mélanomes non ulcérés) ;
- avec ou sans atteinte ganglionnaire régionale microscopique (mais pas macroscopique) ;
- sans atteinte métastatique clinique ou scannographique ;
- avec des constantes hématologiques normales ou subnormales ;
- avec une créatininémie et des enzymes hépatiques inférieures à 1,5 fois la normale ;
- dont le traitement par IFN peut débuter dans les 6 semaines après l'exérèse.

L'IFN s'administre sous forme de ROFERON® à 3 millions d'UI, par voie sous-cutanée 3 fois par semaine pendant 18 mois, en fin d'après-midi, d'abord par une infirmière, puis si possible par le patient lui-même ou son conjoint ; l'INTRONA® 18 MUI en stylo multidose peut également être utilisé.

Un traitement prophylactique par Paracétamol doit être systématiquement prescrit en début de traitement (par exemple Paracétamol 1 g lors de chaque injection, 6H après puis le lendemain si nécessaire, sans dépasser 3 à 4 g par jour) ; les autres effets secondaires peuvent nécessiter la prise d'antiémétiques en cas de nausées (par exemple Métoclopramide LP 1 cp matin et soir) ou d'anxiolytiques et/ou d'hypnotiques en cas de troubles de l'humeur et/ou du sommeil (par exemple Alprazolam 0,25 à 0,5 mg/j et/ou Zolpidem 5 à 10 mg le soir).

La surveillance de la tolérance du traitement implique :

- tous les 3 mois : examen clinique, numération formule sanguine-plaquettes, dosage des transaminases, de la créatinine et de la glycémie ;
- tous les 6 mois : dosage de la TSH ;
- en cas d'effet secondaire de grade 3, le traitement doit être interrompu jusqu'à disparition de la toxicité, repris alors à la posologie d'1,5 millions d'UI puis éventuellement réaugmenté à 3 millions d'UI.

La vérification de l'absence d'évolution de la maladie justifie la réalisation d'un scanner corps entier (ou d'une TEP-FDG +/- un scanner cérébral en cas de mélanome d'un membre) à 6 mois et un an de traitement ; les femmes et les hommes traités et en période d'activité génitale doivent recourir à une contraception efficace.

La radiothérapie de la tumeur primitive ou des ganglions peut être proposée en cas d'atteinte importante et/ou de récidives itératives en cas de risque élevé de récidive régionale :
• rupture capsulaire ;
• et nombre de ganglions envahis supérieur ou égal à 1 (parotide), 2 (cervical ou axillaire) ou 3 (inguinal) ;
• et taille supérieure ou égale à 3 cm (cervical ou axillaire) ou 4 cm (inguinal) ;
• et chirurgie ultérieure récusée *à priori* par le chirurgien.

Le fractionnement et l'étalement de la radiothérapie sont fonction de l'état général du malade et de la localisation, et la dose totale est fonction du site tumoral :
• lorsque l'état général du patient le permet : 48 Gy en 20 fractions et 26 jours ; si la moelle épinière est incluse dans le champ d'irradiation, la réduction médullaire est faite à 36 Gy ;
• lorsque l'état général du patient est altéré : 20 Gy en 5 séances et 5 jours.

En cas de métastase(s) osseuse(s) :
• en postopératoire, après ostéosynthèse ou cimentoplastie d'une fracture avérée ou menaçante : 36 Gy en 15 fractions et 19 jours ;
• en l'absence de chirurgie : 48 Gy en 20 fractions et 26 jours.

En cas de métastase(s) cérébrale(s) :
• en postopératoire après exérèse incomplète d'une métastase unique : 36 Gy en 15 fractions et 19 jours sur la zone opératoire ;
• inopérable(s) et symptomatique(s) : 36 Gy en 15 fractions et 19 jours sur l'encéphale en totalité avec chimiothérapie concomitante par Fotemustine ou Temozolomide chez les patients BRAF sauvage ;
• une corticothérapie doit systématiquement être prescrite pendant toute la durée de la radiothérapie (par exemple Méthylprednisolone 32 mg le matin).

Une radiothérapie en condition stéréotaxique peut également être proposée en cas de métastase cérébrale ou viscérale unique.

En cas d'effet secondaire de grade 3, le traitement doit être interrompu jusqu'à disparition de la toxicité.

Le risque de mélanome est augmenté :
- en cas de présence de très nombreux nœvi quel qu'en soit le type ;
- en cas de présence de nœvi atypique ;
- en cas d 'antécédent familiaux.

Une consultation d'oncogénétique peut être proposée à un patient dans un but d'information et de recherche dans les situations suivantes :
- ≥ 3 cas dans une même branche parentale ;
- mélanomes multiples chez un même patient ;
- ≥ 2 cas dans une même branche parentale dont un avant 50 ans ;
- ≥ 2 cas dans une même branche parentale plus un cancer du pancréas.

En cas de suspicion de forme familiale, l'attitude suivante doit être proposée :
- protection solaire renforcée ;
- examen dermatologique annuel à partir de l'âge de 10 ans, voire plus tôt en cas de nœvi atypiques ;
- +/- examen mensuel par le patient et la famille et photographie des nœvi atypiques.

2 consultations d'oncologie génétique existent en Bretagne pour le mélanome :
- à Rennes :

Mesdames les Docteurs Catherine Dugast et Caroline Abadie
Unité d'Oncologie Génétique
Centre Eugène Marquis
Rue de la bataille Flandres-Dunkerque CS44229
35042 Rennes Cedex
Téléphone : 02-99-25-31-40 ou 02-99-26-67-44
E-mail : c.dugast@rennes.unicancer.fr ou c.abadie@rennes.unicancer.fr

- à Brest :

Monsieur le Docteur Bruno Sassolas
Institut de Cancérologie et d'Hématologie
CHU Morvan
Avenue Foch
29609 Brest Cedex
Téléphone : 02-98-22-37-40
E-Mail : bruno.sassolas@chu-brest.fr

ANNEXE J : PARAMETRES DECISIONNELS DANS LE MELANOME METASTATIQUE

Version 12 validée le 5 janvier 2015

Les paramètres de décision thérapeutique sont liés au patient, au mélanome et au traitement (et à la réglementation !).

Paramètres liés au patient :

Paramètres	Pronostic « Favorable »	Pronostic « Défavorable »
Age	≤ 70 ans 70-75 ans et G8 > 14	> 75 ans > 70 ans et G8 ≤ 14
Etat Général	OMS ≤ 2	OMS ≥ 3
Comorbidités (cardiovasculaire, auto-immune…)	Non Minimes	Oui Importantes
Symptomatologie (liée au mélanome)	Non Minime	Oui Importante

Paramètres liés au mélanome :

Paramètres		Pronostic « Favorable »	Pronostic « Défavorable »
Génotypage		BRAF Muté	BRAF Sauvage
Intervalle libre (diagnostic-métastase)		Long (≥ 3 ans)	Court (< 3 ans)
EVOLUTIVITE	Stade	M1a-M1b	M1c
	Sites (nombre)	≤ 2	≥ 3
	Métastases cérébrales	Non Asymptomatiques Taille ≤ 1 cm	Oui Symptomatiques Taille > 1 cm
	LDH	≤ 2,5 x LSN	> 2,5 x LSN
	Temps de doublement tumoral	Long (≥ 3 mois)	Court (< 3 mois)

Paramètres liés au traitement :

Paramètres	Réponse	Toxicité	Coût
Chimiothérapie	+	+	+
Thérapie ciblée	+++	+++	++
Immunothérapie	++	++	+++

ANNEXE K : RECHERCHE DES MUTATIONS BRAF, NRAS ET CKIT [RENNES]

Version 12 validée le 5 janvier 2015

Plateforme de Génétique Moléculaire des Cancers de l'INCa, CHU Pontchaillou Rennes

Fiche de prescription pour le génotypage des Mélanomes Métastatiques

Partie I : A remplir par le clinicien référent
A adresser à l'anatomopathologiste détenteur du prélèvement

Date d'envoi de la demande : _____ / _____ / _____

Identification patient :
NOM : _____
Prénom : _____
Date de naissance : _____ / _____ / _____
Sexe : ❑ M ❑ F

Identification clinicien référent :
NOM : _____
Prénom : _____
Adresse : _____
TEL : _____ FAX : _____
Email : _____@_____

Identification tumeur :
Matériel : ❑ Primitif ❑ Ganglion ❑ Métastase ❑ Exérèse ou ❑ Biopsie
Date du prélèvement _____ / _____ / _____ Préleveur : _____
N° CR Anatomopathologique : / / / / / / / / / / / Anatomopathologiste : _____
Mutations à rechercher :
❑ BRAF / NRAS (tout mélanome métastatique) ❑ CKIT (si BRAF et NRAS sauvages)

Partie II : A remplir par l'anatomopathologiste détenteur du prélèvement

Date du prélèvement : _____ / _____ / _____ **Date de fixation** : _____ / _____ / _____

Date de la prescription : _____ / _____ / _____

Date d'envoi du matériel : _____ / _____ / _____

N° bloc paraffine : _____

Nature pièce : ❑ Pièce opératoire ❑ Biopsie ❑ Autre (préciser : _____)
Tissu tumoral : ❑ Primitif ❑ Ganglion ❑ Métastase (site : _____)
Type histologique :
Type de fixateur utilisé : ❑ Formol 10% ❑ AFA ❑ Autre préciser :

IMPORTANT: Tous les fixateurs sont possibles sauf liquide de Bouin et autres fixateurs à base d'acide picrique

Envoi par l'anatomopathologiste référent :
De la demande
ET d'un fragment de tumeur fixée et incluse en paraffine ou congelée
(en choisissant un bloc riche en cellules tumorales)
ET du compte-rendu anatomopathologique
A une adresse unique :

Pr. Nathalie RIOUX-LECLERCQ
Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques
CHU Pontchaillou, 2 rue Henri le Guilloux, 35 033 Rennes Cedex 9
Tél : 02 99 28 42 79 Fax : 02 99 28 42 84 Email : nathalie.rioux@chu-rennes.fr

Plateforme de Génétique Moléculaire des Cancers
CHRU de BREST

FICHE DE SUIVI POUR L'ANALYSE MOLECULAIRE DES TUMEURS SOLIDES

Partie réservée au Clinicien prescripteur Date de la demande :

☐ Cancer Bronchique ☐ Cancer ColoRectal (KRAS...) ☐ Cancer Mammaire
☐ Mélanome ☐ MSI/RER (Lynch) ☐ Cancer Gastrique
☐ Tumeur oligodendrogliale ☐ MSI/RER (CCR Stade II) ☐ GIST
☐ Autre :

Commentaires :

Identification Patient
Nom : Prénom : (Nom JF) :
DDN : Sexe : ☐ F ☐ M

Identification Clinicien
Nom, Prénom :
Coordonnées :

Cachet :

Tél : Fax/Mel :

Information et non opposition du patient à l'utilisation éventuelle des échantillons tumoraux à une fin de recherche scientifique

Partie réservée au Pathologiste (détenteur du prélèvement tumoral)

Date de réception de la demande :
Identification Pathologiste
Nom, Prénom :
Lab.ACP :
Tél :
Fax/Mel :

Cachet :

N° de bloc transmis : Date de Prélèvement :
Type de prélèvement : ☐ biopsie ☐ pièce opératoire ☐ autres :
☐ Localisation primitive ☐ métastase
Type histologique : Localisation :
Fixateur utilisé : ☐ formol ☐ formol acétique ☐ AFA ☐ autre :
Durée de fixation : ☐ >6h /<24h ☐ 24-48h ☐ >48h

Important « Tous les fixateurs sont possibles sauf liquide de Bouin et autres fixateurs à base d'acide picrique »

Partie réservée au Pathologiste de la Plateforme

Date de réception de la demande : N° Examen CHU :
Pathologiste référent :
☐ : tissu fixé ☐ : prélt tumorothèque
% de cellules tumorales : %
Macrodissection ☐ : oui ☐ : non
Commentaires :

Cachet :

Prélèvement, duplicata du compte rendu et fiche de suivi à adresser au :
Service Anatomie Pathologique
Hôpital Morvan / CHRU de BREST – 29 609 BREST

Anatomie Pathologique
Tel : 02 98 22 30 23
Fax: 02 98 22 33 34

«Contacts»
biomarqueurs@chu-brest.fr

Génétique Moléculaire
Tel : 02 29 02 01 50
Fax :02 29 02 01 51

Le Vemurafenib (ZELBORAF®) a une Autorisation de Mise sur le Marché en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Il est indiqué par le GROUM (comme le Dabrafenib ou TAFINLAR®) :
• en 1ère intention dans les mélanomes avec métastases en transit isolées et inopérables ;
• en 1ère intention dans les mélanomes métastatiques hors localisation cérébrale et de pronostic défavorable ;
• en 1ère intention dans les mélanomes avec métastases cérébrales ;
• en 1ère intention dans les mélanomes muqueux des voies aérodigestives supérieures avec atteinte métastatique ;
• en 2ème intention dans les mélanomes métastatiques hors localisation cérébrale après Ipilimumab ou Dacarbazine.

La recherche de la mutation BRAF V600 doit être effectuée par une plate-forme hospitalière de génétique moléculaire des cancers validée par l'INCA [*cf. Annexes K : Recherche des mutations BRAF, NRAS et CKIT (Rennes) et L : Recherche des mutations BRAF et CKIT (Brest)*].

Les contre-indications à l'administration du ZELBORAF® sont les suivantes :
• grossesse et allaitement : un test de grossesse doit être effectué chez les femmes en âge de procréer et une contraception est indispensable pendant la durée du traitement et dans les 6 mois après la fin du traitement ;
• traitement concomitant par inhibiteur ou inducteur du CYP1A2 ou du CYP3A4, ou par la Warfarine (contre-indications relatives) ;
• allongement de l'intervalle QTc > 500 ms, traitement proarythmique concomitant ou syndrome du QT long congénital (contre-indications relatives).

Le traitement par ZELBORAF® s'administre en monothérapie, par voie orale, à raison de 2 prises par jour à la posologie de 1920 mg/j soit 960 mg (4 cp de 240 mg) matin et soir, pendant un repas, en continu.

Les effets secondaires les plus fréquents du ZELBORAF® sont les suivants :
• carcinogénicité : carcinomes épidermoïdes cutanés (y compris kératoacanthomes), justifiant un examen dermatologique initial, un mois après le début du traitement, tous les 3 mois pendant le traitement puis à l'arrêt du traitement et un mois après, ou carcinomes épidermoïdes non cutanés justifiant un examen clinique initial (y compris de la muqueuse buccale et des aires ganglionnaires), un mois après le début du traitement, tous les 3 mois pendant le traitement puis à l'arrêt du traitement et 4 semaines après, et un scanner thoracique initial puis tous les 6 mois, ainsi qu'un examen anal et pelvien (chez la femme) initialement et à la fin du traitement, et enfin la détection d'un nouveau mélanome primitif ;

•toxicité cutanée : éruption cutanée, fréquente, sous forme d'éruption cutanée érythémateuse, maculopapulaire ou acnéiforme, localisée ou généralisée, prurigineuse ou non, à traiter localement par un dermocorticoïde de niveau 2 ou 3 (Desonide, Betamethasone) plus ou moins un antihistaminique (Cetirizine, Levocetirizine) voire par un corticoïde oral (Prednisone 0,5 mg/Kg pendant 10 jours avec diminution en quelques semaines), photosensibilité, imposant l'arrêt de toute exposition solaire, l'utilisation de vêtements couvrants, d'un écran solaire (y compris baume pour les lèvres) de protection maximale pendant le traitement et dans les 5 jours suivant l'arrêt du traitement, et de lunettes de soleil, alopécie, prurit, hyperkératose palmoplantaire (crèmes hydratantes et kératolytiques à 10 à 30% d'urée ou 4 à 10% d'acide salicylique, semelles souples absorbantes, avis podologue/pédicure), sécheresse cutanée ou érythème solaire ;
• toxicité musculosquelettique : fréquente, arthralgies ou myalgies ;
• toxicité générale : fréquente, à type de fatigue ou d'œdèmes périphériques ;
• toxicité hépatique : élévation des GGT (fréquente), des PAL ou de la bilirubine (plus rare), justifiant un bilan biologique hépatique initial puis tous les mois ;
• toxicité cardiaque : anomalies de l'ECG, fréquentes, avec ↑ QTc, nécessitant un ECG initialement (contre-indication relative > 500 msec), une fois par mois pendant 3 mois puis tous les 3 mois (cf. infra), et un ionogramme initial ;
• toxicité métabolique : anorexie fréquente ;
• toxicité neurologique : fréquente, à type de céphalées, de dysgueusie ou d'une neuropathie périphérique ;
• toxicité digestive : nausées, diarrhées, vomissements, fréquents.

En cas d'allongement de l'intervalle QTc :
• si QTc > 500 ms ou > 60 ms/QTc initial : suspension transitoire du ZELBORAF®, contrôle des facteurs de risque cardiaques et des électrolytes, et reprise à posologie inférieure (720 mg x 2/j) ;
• si QTc > 500 ms et > 60 ms/QTc initial : arrêt définitif du ZELBORAF®.

En cas de toxicité de grade 3 :
• 1ère survenue : suspension transitoire du ZELBORAF® jusqu'à résolution à un grade ≤ 1, puis reprise à la posologie inférieure (720 mg x 2/j) ;
• 2ème survenue : suspension transitoire du ZELBORAF® jusqu'à résolution à un grade ≤ 1, puis reprise à la posologie inférieure (480 mg x 2/j) ;
• 3ème survenue : arrêt définitif du ZELBORAF®.

En cas de toxicité de grade 4 :
• 1ère survenue : suspension transitoire du ZELBORAF® jusqu'à résolution à un grade ≤ 1, puis reprise à posologie inférieure (480 mg x 2/j) ;
• 2ème survenue : arrêt définitif du ZELBORAF®.

En cas d'irradiation associée, il est recommandé d'interrompre le ZELBORAF® 1 à 7 jours avant et après la radiothérapie.

PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre **médecin hospitalier dermatologue ou cancérologue**. Il est disponible uniquement dans les pharmacies de ville

Lorsque vous quittez votre domicile, pensez à prendre vos ordonnances et faites activer votre dossier pharmaceutique.

Votre pharmacien peut vous aider dans la prise de votre traitement, veuillez lui rapporter vos boîtes et comprimés non utilisés lors du renouvellement suivant.
Si votre traitement est définitivement interrompu, ne jetez pas les boîtes entamées ni les comprimés restants dans votre poubelle mais rapportez-les à votre médecin prescripteur.

PRESENTATIONS ET CONSERVATION

Boîtes de 56 comprimés dosés à 240 mg

Conservez ce médicament à une **température inférieure à 25°C**.
Gardez-le hors de la vue et de la portée des enfants.

MODE D'EMPLOI

La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin spécialiste.
La dose habituelle est de 960 mg deux fois par jour **soit 4 comprimés le matin et 4 comprimés le soir. Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement.**

Les comprimés de Zelboraf® sont à prendre avec un grand verre d'eau en 2 prises par jour **matin et soir toutes les 12 heures environ, pendant un repas.**

Les comprimés ne doivent ni être écrasés, ni coupés ou croqués.

Le **pamplemousse** (jus, pulpe) doit être évité pendant votre traitement par ZELBORAF®.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes.
Par exemple, il faut éviter la prise du **millepertuis** (*Hypericum perforatum*) sous toutes ses formes (gélule, résine, tisane, gouttes…)

N'hésitez pas à préciser à votre médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre.

Evitez certains médicaments comme la Warfarine.
En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Coup de soleil	Limitez l'exposition au soleil, portez des vêtements couvrants, appliquez un écran solaire total et un baume pour les lèvres.	Utilisez une crème émolliente associée éventuellement à un antalgique (paracétamol). Consultez votre médecin traitant.

Sécheresse, Eruption, Epaississement Démangeaison, Lésion cutanée	Préférez un savon doux sans alcool ni parfum et une crème hydratante. Surveillez l'apparition de lésions de la peau, verrues ou autre tumeur cutanée.	Informez votre médecin traitant, des traitements médicaux peuvent vous soulager. Assurez-vous que vous avez un rendez-vous avec votre dermatologue au plus tard dans les 4 semaines.
Œdème des membres	Evitez les vêtements serrés et surveillez régulièrement votre poids.	En cas de gonflement des jambes, élevez les pieds en position assise et portez des bas de contention.
Fatigue	Il est normal d'être fatigué au cours du traitement. Veillez à avoir une bonne hygiène de vie, respectez des temps de repos dans la journée mais essayez de conserver une activité même modérée.	Il n'y a pas de traitement médicamenteux contre la fatigue. Ne conduisez pas quand vous êtes fatigué.
Fièvre	Désinfectez soigneusement toute plaie.	En cas de fièvre brutale ou supérieure à 38,5°C, prévenez votre médecin traitant.
Douleur articulaire, musculaire, Mal de tête	Assurez-vous d'avoir une literie adaptée, buvez régulièrement, privilégiez les exercices légers et évitez les gestes répétitifs.	La chaleur (serviette chaude) peut vous apporter un soulagement local temporaire Utilisez un antalgique (paracétamol) et consultez votre médecin traitant.
Perte d'appétit, Nausée, Vomissements, Altération du goût	Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Evitez les aliments frits et épicés mais maintenez des aliments à fort pouvoir calorique : beurre, huile, crème fraîche, fromage, miel….. Buvez plutôt entre les repas. Donnez de la saveur aux aliments en rajoutant sucre, citron et aromates. Surveillez régulièrement votre poids.	Consultez votre médecin traitant pour une ordonnance d'antiémétique. Demandez les conseils d'une diététicienne. En cas de perte de poids ou de vomissements, parlez-en avec votre médecin.
Diarrhée	i c'est un effet qui arrive souvent : évitez le café, es boissons glacées, le lait, les fruits et légumes rus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Consultez votre médecin traitant pour une ordonnance d'antidiarrhéique et suivez la prescription. Buvez si possible 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons…) et privilégiez les féculents (riz, pâtes…), les carottes cuites et les bananes. Prévenez votre médecin dès les premiers signes persistants (plus de 3 diarrhées par jour).

Une **perte de cheveux ou des fourmillements des mains et des pieds** peuvent survenir.

Si vous ressentez des **effets non mentionnés**, n'hésitez pas à en parler à votre médecin.

Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun

QUELQUES CONSEILS

Contactez votre médecin **en cas d'éruption cutanée ou des muqueuses, ou de fièvre > 38°C**

N'arrêtez pas le traitement et ne modifiez pas le rythme d'administration sans avis médical.

Si vous avez oublié de prendre vos comprimés de ZELBORAF®, la dose oubliée peut être prise jusqu'à 4 heures avant la prochaine prise. Passé ce délai, il est préférable de ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure normale. Merci de le noter dans votre carnet de suivi.

En cas de vomissements, ne prenez pas de dose supplémentaire et ne doublez pas la prise suivante.

Evitez l'**exposition prolongée au soleil et protégez-vous** si vous devez le faire.

Le Dabrafenib (TAFINLAR®) a une Autorisation de Mise sur le Marché en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Il est indiqué par le GROUM (comme le Vemurafenib ou ZELBORAF®) :
- en 1ère intention dans les mélanomes avec métastases en transit isolées et inopérables ;
- en 1ère intention dans les mélanomes métastatiques hors localisation cérébrale et de pronostic défavorable ;
- en 1ère intention dans les mélanomes avec métastases cérébrales ;
- en 1ère intention dans les mélanomes muqueux des voies aérodigestives supérieures avec atteinte métastatique ;
- en 2ème intention dans les mélanomes métastatiques hors localisation cérébrale après Ipilimumab ou Dacarbazine.

La recherche de la mutation BRAF V600 doit être effectuée par une plate-forme hospitalière de génétique moléculaire des cancers validée par l'INCA [*cf. Annexes K : Recherche des mutations BRAF, NRAS et CKIT (Rennes) et L : Recherche des mutations BRAF et CKIT (Brest)*].

Les contre-indications à l'administration du TAFINLAR® sont les suivantes :
- grossesse et allaitement : un test de grossesse doit être effectué chez les femmes en âge de procréer et une contraception est indispensable pendant la durée du traitement et dans les 6 mois après la fin du traitement ;
- traitement concomitant par inhibiteur ou inducteur du CYP3A4 ou du CYP2C8 (contre-indication relative) ;
- allongement de l'intervalle QTc > 500 ms, traitement proarythmique concomitant ou syndrome du QT long congénital (contre-indications relatives).

Le traitement par TAFINLAR® s'administre en monothérapie, par voie orale, à raison de 2 prises par jour à la posologie de 300 mg/j soit 150 mg (2 gel de 75 mg) matin et soir, au moins une heure avant ou 2 heures après un repas, en continu.

Les effets secondaires les plus fréquents du TAFINLAR® sont les suivants :
- toxicité générale : très fréquente, fièvre ≥ 38,5°C, parfois grave (frissons, déshydratation, hypotension et/ou insuffisance rénale), anorexie, fatigue et asthénie, syndrome pseudo-grippal fréquent ou hypersensibilité rare ;
- tumeur bénigne (papillome très fréquent, kératose séborrhéique et acrochordon moins fréquents) et maligne : carcinome épidermoïde cutané ou kératoacanthomes, fréquent, justifiant un examen dermatologique initial, une fois par mois pendant le traitement, jusqu'à 6 mois après la fin du traitement, carcinome basocellulaire, également fréquent, plus rarement récidive d'une tumeur cutanée ou non justifiant un examen de la tête et du cou et un scanner thoraco-abdominal initialement, tous les 3 mois puis tous les 6 mois pendant le traitement jusqu'à 6 mois après la fin du

traitement, ainsi qu'un examen anal et pelvien (chez la femme) au début et à la fin du traitement, et enfin plus rarement nouveau mélanome primitif ;

- toxicité cutanée : hyperkératose, alopécie, éruption cutanée, syndrome main-pied, très fréquents, pouvant justifier une crème hydratante (DEXERYL®), ou sécheresse cutanée, prurit, kératose actinique, érythème ou autre lésion cutanée, également fréquents, pouvant nécessiter l'utilisation d'une crème hydratantes et kératolytique à 10 à 30% d'urée ou 4 à 10% d'acide salicylique, de semelles souples absorbantes, ou un avis podologue/pédicure voire l'utilisation d'un dermocorticoïde de niveau 2 ou 3 (Desonide, Betamethasone), d'un antihistaminique (Hydroxyzine, Cetirizine ou Levocetirizine) voire d'un corticoïde oral (Prednisone 0,5 mg/Kg pendant 10 jours avec diminution en quelques semaines), enfin panniculite, rare ;
- toxicité digestive : nausées, diarrhées, vomissements, très fréquents, constipation, fréquente ou pancréatite, rare mais justifiant une dosage de l'amylasémie et de la lipasémie en cas de douleur abdominale ;
- toxicité musculosquelettique : très fréquente, arthralgie, myalgie ou douleurs des extrémités ;
- toxicité neurologique : céphalée très fréquente ;
- toxicité respiratoire : toux très fréquente ;
- toxicité cardiaque : diminution fréquente de la FEVG, allongement de l'intervalle QT, rare mais nécessitant un ECG et un ionogramme (+ magnésémie) initialement (contre-indication relative > 500 ms), un mois après le début du traitement puis à chaque modification de dose ;
- toxicité rénale : rare, insuffisance rénale parfois aiguë en cas de fièvre, ou néphrite, justifiant une surveillance mensuelle de la créatinine ;
- toxicité oculaire : uvéite rare ;
- toxicité autre : hypophosphatémie et hyperglycémie fréquentes (surveillance mensuelle),

En cas de toxicité de grade 3 :

- 1ère survenue : suspension transitoire du TAFINLAR® jusqu'à résolution à un grade ≤ 1, puis reprise à la posologie inférieure (100 mg x 2/j) ;
- 2ème survenue : suspension transitoire du TAFINLAR® jusqu'à résolution à un grade ≤ 1, puis reprise à la posologie inférieure (75 mg x 2/j) ;
- 3ème survenue : suspension transitoire du TAFINLAR® jusqu'à résolution à un grade ≤ 1, puis reprise à la posologie inférieure (50 mg x 2/j) ;
- 4ème survenue : arrêt définitif du TAFINLAR®.

En cas de toxicité de grade 4 :

- 1ère survenue : arrêt définitif du TAFINLAR® ou suspension transitoire du TAFINLAR® jusqu'à résolution à un grade ≤ 1, puis reprise à posologie inférieure (75 mg x 2/j) ;
- 2ème survenue : arrêt définitif du TAFINLAR®.

En cas d'irradiation associée, il est recommandé d'interrompre le TAFINLAR® 2 jours avant et après la radiothérapie.

ANNEXE P : FICHE PATIENT DABRAFENIB [TAFINLAR®]

Version 12 validée le 5 janvier 2015

PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre **médecin hospitalier dermatologue ou cancérologue.**
Il est disponible uniquement dans les pharmacies de ville.

Ne jetez pas les boîtes entamées ni les médicaments restants dans votre poubelle. Merci de les rapporter à votre pharmacien lors du renouvellement suivant.
Si votre traitement est définitivement interrompu, rapportez les boîtes et les médicaments à votre médecin prescripteur.

PRESENTATIONS ET CONSERVATION

Deux présentations sont disponibles sous la forme de flacons de 120 gélules :
Gélule rouge foncé opaque, portant l'inscription « 50 mg ».
Gélule rose foncé opaque, portant l'inscription « 75 mg ».

Conservez ce médicament à une **température inférieure à 25°C**
Gardez-le hors de la vue et de la portée des enfants.

MODE D'EMPLOI

La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin spécialiste. La dose habituelle est de :
150 mg (2 gélules de 75 mg) 2 fois par jour soit 2 comprimés le matin et 2 comprimés le soir
Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement.

Les gélules de TAFINLAR® sont à avaler avec un verre d'eau en 2 prises par jour le matin et le soir **toutes les 12 heures environ,** au moins 1 heure avant ou 2 heures après les repas.
Essayez de les prendre chaque jour à la même heure.

Les gélules ne doivent être ni ouvertes, ni mâchées, ni écrasées, ni mélangées avec de la nourriture.

Le **pamplemousse** (jus, pulpe) doit être évité pendant votre traitement par Tafinlar®

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes.
Par exemple, il faut éviter la prise du **millepertuis** (*Hypericum perforatum*) sous toutes ses formes (gélule, résine, tisane, gouttes…)

N'hésitez pas à préciser à votre médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre.
En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

Evitez les médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac (antiacides et anti-sécrétoires).
En cas de besoin, ces médicaments doivent être pris à distance du Tafinlar®.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Picotement, gonflement, rougeur voire douleur de la paume des mains et de la plante des pieds	Evitez l'eau très chaude, les vêtements et les chaussures trop serrés, la station debout et les marches prolongées. Evitez les travaux irritants pour les mains et l'utilisation de pansements adhésifs. Une consultation chez un pédicure peut être utile avant et après le traitement.	Il s'agit d'un syndrome mains-pieds. Trempez les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis séchez sans frotter. Appliquez des crèmes hydratantes sur les zones atteintes. Contactez votre médecin traitant ou votre dermatologue.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Eruption, Epaississement de la peau, Lésion cutanée	Préférez un savon doux sans alcool et une crème hydratante. Limitez l'exposition au soleil. Surveillez l'apparition de lésions de la peau (verrue ou autre).	Informez votre médecin, des traitements peuvent vous soulager. Assurez-vous que vous avez un rendez-vous avec votre dermatologue dans les 4 semaines.
Fièvre, Frissons	Lavez-vous souvent les mains. Désinfectez soigneusement toute plaie.	En cas de fièvre supérieure à 38°C, prévenez votre médecin.
Palpitations, Douleurs thoraciques	Surveillez votre cœur (électrocardiogramme, prise de sang) et faites prendre votre tension artérielle.	Contactez votre médecin traitant dès l'apparition de ces signes.
Perte d'appétit, Nausées, Vomissements	Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Evitez les aliments gras, frits et épicés mais gardez des aliments à fort pouvoir calorique : beurre, crème fraîche, fromage, miel… Buvez entre les repas. Donnez de la saveur aux aliments en rajoutant sucre, citron et aromates. Surveillez régulièrement votre poids.	Consultez votre médecin traitant pour une ordonnance d'antiémétique. Demandez les conseils d'une diététicienne. En cas de perte de poids ou au-delà de 2 vomissements par jour, parlez-en à votre médecin traitant.
Diarrhée	Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Faites effectuer les prises de sang prescrites (ionogramme, magnésium…)	Consultez votre médecin traitant pour une ordonnance d'antidiarrhéique. Buvez si possible 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons…) et privilégiez les féculents (riz, pâtes…), les carottes cuites et les bananes. En cas de perte de poids ou au-delà de 3 diarrhées par jour, prévenez votre médecin traitant.
Maux de tête, Douleurs articulaires et musculaires	Hydratez-vous fréquemment. Limitez, si possible, les gestes répétitifs et privilégiez les exercices légers.	La chaleur (serviette chaude) peut vous apporter un soulagement local temporaire. Utilisez un antalgique (paracétamol) et consultez votre médecin traitant.
Fatigue	Il est normal d'être fatigué au cours du traitement. Veillez à avoir une bonne hygiène de vie. Respectez des temps de repos dans la journée, mais essayez de conserver une activité même modérée.	Il n'y a pas de médicament contre la fatigue. Soyez à l'écoute de votre corps. Prudence en cas de conduite de véhicules. En cas de fatigue persistante inhabituelle, informez votre médecin traitant.
Si vous ressentez des effets non mentionnés, n'hésitez pas à en parler à votre médecin prescripteur, votre généraliste ou votre pharmacien.		

QUELQUES CONSEILS
Contactez rapidement votre médecin **en cas d'<u>aggravation des problèmes de peau ou de problème oculaire</u> (yeux rouges et irrités, vision floue, douleur, …).**
N'arrêtez pas le traitement et ne modifiez jamais les prises sans avis du médecin prescripteur.
En cas d'oubli d'une prise de <u>plus de 6 heures</u>, ne prenez pas la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure normale, le lendemain. Merci de le noter dans votre carnet de suivi.
Evitez l'**exposition prolongée au soleil et protégez-vous** si vous devez le faire.

L'Ipilimumab (YERVOY®) a une AMM et est indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique). Attention, l'Ipilimumab n'est actuellement pas remboursable en cas de mélanome avec mutation de BRAF.

Les indications retenues par le GROUM sont les suivantes :
• traitement de 1ère intention d'un mélanome avec métastases en transit isolées et inopérables, et BRAF sauvage ;
• traitement de 1ère intention d'un mélanome métastatique hors localisation cérébrale, BRAF et CKIT sauvages, ou avec mutation BRAF et de pronostic favorable ;
• traitement systémique de 1ère intention d'un mélanome avec métastases cérébrales, BRAF et CKIT sauvages ;
• traitement de 2ème intention d'un mélanome métastatique hors localisation cérébrale, BRAF sauvage, après Dacarbazine ou Imatinib ;
• traitement de 2ème intention d'un mélanome avec métastases cérébrales, après traitement par Imatinib ;

L'Ipilimumab est autorisé par le GROUM si et seulement si :
• âge < 75 ans (> 70 ans si Oncodage ≥ 14/17 ou avis oncogériatrique favorable) ;
• état général OMS < 3 ;
• LDH < 2,5 x Limite Normale Supérieure ;
• métastases cérébrales absentes ou asymptomatiques et de petite taille ;
• indication validée par une RCP d'oncodermatologie.

Les contre-indications au YERVOY® sont les suivantes :
•toute maladie inflammatoire auto-immune sévère ;
•transaminases > 2,5 x LNS (5 x LNS en cas de métastases hépatiques) ou bilirubine > 2 x LNS (sauf maladie de Gilbert) ;
•hépatite B ou C, ou infection par le VIH ;
•métastases cérébrales symptomatiques.

Le traitement d'induction par YERVOY® s'administre en monothérapie, à la posologie de 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 cycles.

La 1ère évaluation de la réponse tumorale est recommandée 4 semaines après la dernière injection +/- 4 semaines plus tard et les évaluations ultérieures toutes les 12 semaines. Il est recommandé d'utiliser les critères de réponse immunologique (irCR) pour l'évaluation de l'efficacité [*cf. Annexe W : Critères de réponse à l'immunothérapie*].

L'administration se déroule de la façon suivante :
• support de rinçage : 100 ml de Glucose 5% injectable ou de NaCl 9‰ ;
• YERVOY®: 3 mg/kg en perfusion IV de 90 mn, sans dilution ou après dilution dans du Glucose 5% ou du NaCl 9‰ (concentration de la solution entre 1 et 4 mg/ml).

Les effets secondaires immunoallergiques justifient une suspension transitoire du YERVOY® en cas de grade 2 jusqu'à résolution au grade ≤ 1, voire l'arrêt définitif en cas de grade 3 ou 4 d'emblée ou de grade 2 non résolutif :

- toxicité gastro-intestinale immunoallergique : fréquente, sous forme de douleur abdominale, diarrhée sévère ou modification significative du transit, rectorragie ou méléna, hémorragie voire perforation gastro-intestinale potentiellement létale, impliquant une surveillance clinique [*cf. Annexe R : Traitement des effets indésirables immunologiques gastro-intestinaux de l'Ipilimumab* (YERVOY®)] ;
- toxicité hépatique immunoallergique : fréquente, sous forme d'élévation des transaminases ou de la bilirubine, voire d'hépatite cytolytique potentiellement létale, impliquant une surveillance de la fonction hépatique (transaminases, bilirubine) avant chaque administration de YERVOY® [*cf. Annexe S : Traitement des effets indésirables immunologiques hépatiques de l'Ipilimumab* (YERVOY®)] ;
- toxicité cutanée immunoallergique : fréquente, sous forme de rash ou de prurit, voire de nécrolyse épidermique toxique [*cf. Annexe T : Traitement des effets indésirables immunologiques cutanés de l'Ipilimumab* (YERVOY®)] ;
- toxicité endocrinienne immunoallergique : fréquente, sous forme d'hypophysite, d'hypopituitarisme, de thyroïdite (hypo ou hyperthyroïdie) ou d'insuffisance surrénale potentiellement létale, révélée par des céphalées, une fatigue, une altération du champ visuel, des troubles du comportement, des troubles hydroélectrolytiques ou une hypotension, impliquant une surveillance de la fonction thyroïdienne (TSH, T4L) tous les 2 cycles de YERVOY® [*cf. Annexe U : Traitement des effets indésirables immunologiques endocriniens de l'Ipilimumab* (YERVOY®)] ;
- toxicité neurologique immunoallergique : peu fréquente, sous forme de neuropathie, voire de syndrome de Guillain-Barré [*cf. Annexe V : Traitement des effets indésirables immunologiques neurologiques de l'Ipilimumab* (YERVOY®)].

Les autres effets secondaires du YERVOY® sont les suivants :

- toxicité infectieuse : sepsis ;
- toxicité générale : douleur tumorale ou non, anorexie, déshydratation, amaigrissement, fièvre, frissons, œdème ;
- toxicité hématologique : éosinophilie, anémie, impliquant une surveillance de la NFS-Plaquettes avant chaque administration de YERVOY® ;
- toxicité oculaire : uvéite, trouble de l'acuité visuelle ;
- toxicité vasculaire : hypotension, flush ;
- toxicité pulmonaire : dyspnée, toux ;
- toxicité gastro-intestinale : nausée, vomissement ;
- toxicité cutanée : dermatite, érythème, vitiligo, alopécie, sueurs ;
- toxicité musculo-squelettique : arthralgie, myalgie ;
- toxicité rénale : insuffisance rénale, impliquant une surveillance de la créatinine avant chaque administration de YERVOY® ;
- toxicité locale : réaction au site d'injection.

Le délai moyen d'apparition des effets secondaires auto-immuns gastro-intestinaux liés à l'Ipilimumab (YERVOY®) incluant des décès liés à des perforations gastro-intestinales est de 8 semaines (5 à 13 semaines) après le début du traitement.

En cas de diarrhée légère à modérée de grade 1 ou 2 (augmentation du nombre de selles jusqu'à 6 par jour) ou de suspicion de colite de grade 1 ou 2 (douleur abdominale, rectorragie), le traitement par YERVOY® peut être poursuivi sous traitement symptomatique (Loperamide, réhydratation).

Si les symptômes persistent plus de 5 jours ou récidivent, le traitement par YERVOY® doit être suspendu temporairement et un traitement corticoïde doit être administré (Prednisolone 1 mg/kg PO) :
- en cas de retour à un grade 0 ou 1, le YERVOY® peut être repris ;
- en l'absence de retour à un grade 0 ou 1, le traitement par YERVOY® doit être définitivement interrompu.

En cas de diarrhée ou de colite sévères de grade 3 ou 4, une numération leucocytaire fécale, un dosage de la calprotectine fécale et une endoscopie doivent être effectuées ; le YERVOY® doit être immédiatement et définitivement interrompu et un traitement corticoïde à forte dose doit être administré (Méthylprednisolone 2 mg/kg/j IV) puis diminué très progressivement sur un mois.

En cas de diarrhée ou de colite réfractaire aux corticoïdes, une dose unique de 5 mg/kg de REMICADE® peut être administrée sauf suspicion de perforation gastro-intestinale ou de sepsis.

L'utilisation d'antalgiques morphiniques dans un contexte de diarrhée ou de colite d'origine auto-immune doit être évitée car les narcotiques peuvent masquer les symptômes de perforation et de péritonite.

Le délai moyen d'apparition des effets secondaires auto-immuns hépatiques incluant des décès par hépatite cytolytique est de 3 à 9 semaines après le début du traitement par YERVOY®.

En cas d'élévation des transaminases de 5 à 8 x LNS ou de la bilirubine de 3 à 5 x LNS, le traitement par YERVOY® doit être suspendu et la fonction hépatique surveillée jusqu'à résolution ; après retour des transaminases < 5 x LNS et de la bilirubine < 3 x LNS, le YERVOY® peut être repris.

En cas d'élévation des transaminases > 8 x LNS ou de la bilirubine > 5 x LNS, une recherche d'anticorps anti-nucléaires et d'anticorps anti-muscle lisse ainsi qu'une imagerie hépatique doivent être effectuées et le bilan hépatique doit être contrôlé tous les 3 jours jusqu'à amélioration, puis une fois par semaine ; le YERVOY® doit être immédiatement et définitivement interrompu et un traitement corticoïde à forte dose doit être administré (Méthylprednisolone 2 mg/kg/j IV) puis diminué très progressivement sur au moins un mois, en raugmentant la dose de corticoïde et en ralentissant le rythme de leur décroissance en cas de réélévation des transaminases ou de la bilirubine.

En cas de perturbation du bilan hépatique réfractaire aux corticoïdes, une biopsie hépatique doit être effectuée et un traitement par REMICADE® 5 mg/Kg IV) ou Mycophenolate Mofetil (1g x 2/jour PO) doit être administré.

Le délai moyen d'apparition des effets secondaires auto-immuns cutanés liés au YERVOY®, dont des nécrolyses épidermiques toxiques fatales, est de 3 semaines (1 à 16 semaines) après le début du traitement.

En cas de toxicité cutanée de grade 1 ou 2, le traitement par YERVOY® peut être poursuivi sous traitement symptomatique par dermocorticoïde (TRIDESONIT®, DIPROSONE®) ; en cas de rash ou de prurit légers à modérés persistant plus d'une semaine sous dermocorticoïde, un traitement corticoïde systémique doit être administré (Prednisolone 1 mg/kg/j PO).

En cas de toxicité cutanée de grade 3, le YERVOY® doit être suspendu temporairement et un traitement corticoïde systémique doit être administré (Prednisolone 1 mg/kg/j PO) ; si les symptômes s'atténuent (grade 0 ou 1), le YERVOY® peut être repris.

En cas de toxicité cutanée de grade 4, le traitement par YERVOY® doit être immédiatement et définitivement interrompu et un traitement corticoïde à forte dose doit être administré (Méthylprednisolone 2 mg/kg/j IV) puis diminué très progressivement sur au moins un mois.

En cas de rash généralisé, il faut arrêter tout traitement concomitant susceptible de favoriser ce type de réaction (antibiotiques, antiépileptiques, inhibiteurs de la pompe à proton) et éviter ensuite l'utilisation de ces traitements.

Le délai moyen d'apparition des effets secondaires auto-immuns endocriniens (hypophysite, hypopituitarisme, insuffisance surrénale) est de 7 à 20 semaines après le début du traitement par YERVOY®.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont :
- les maux de tête et la fatigue ;
- une altération du champ visuel, des troubles du comportement, des troubles électrolytiques et une hypotension.

En cas de signes d'insuffisance surrénale aiguë (déshydratation sévère, hypotension ou choc), un traitement par corticoïde IV à activité minéralocorticoïde doit être administré à dose substitutive et un remplissage vasculaire doit être effectué ; une infection doit être éliminée.

En cas de signes d'insuffisance surrénale sans crise aiguë, un bilan endocrinien (TSH, T3L, T4L, ACTH, Cortisol, LH, FSH, Testostérone, PRL) et une IRM hypophysaire doivent être effectuées ainsi qu'une analyse du champ visuel si nécessaire.

En l'absence d'endocrinopathie, une autre étiologie doit être recherchée, le bilan endocrinien doit être répété 2 semaines plus tard et l'IRM hypophysaire un mois plus tard.

En cas d'endocrinopathie, un traitement court par corticoïde à forte dose (Dexaméthasone 4 mg/6 heures IV pendant 5 jours) et un traitement substitutif hormonal doivent être administrés ; le traitement par YERVOY® peut être poursuivi après résolution de l'endocrinopathie, en maintenant le traitement substitutif hormonal, en diminuant progressivement les corticoïdes sur au moins un mois, en surveillant le bilan endocrinien et en renouvelant l'IRM hypophysaire si nécessaire.

Les neuropathies motrices inexpliquées, faiblesses musculaires ou neuropathies sensitives durant plus de 4 jours doivent être explorées, et une origine non-inflammatoire tels que progression de la maladie, infection, syndrome métabolique et cause médicamenteuse, doit être exclue.

En cas de neuropathie modérée (grade 2), le traitement doit être suspendu ; si les symptômes neurologiques s'atténuent (grade 0 ou 1), le YERVOY® peut être repris.

En cas de neuropathie grave (grade 3 ou 4), le traitement par YERVOY® doit être immédiatement et définitivement arrêté et un traitement par corticostéroïdes IV (Méthylprednisolone 2 mg/kg/jour) doit être mis en route.

ANNEXE W : CRITERES DE REPONSE A L'IMMUNOTHERAPIE

Version 12 validée le 5 janvier 2015

Le mécanisme d'action de l'immunothérapie justifie de nouveaux critères d'évaluation de la réponse aux traitements par Ipilimumab ou anti-PD-1 car ces traitements peuvent entrainer initialement une augmentation des lésions existantes ou l'apparition de nouvelles lésions, ce qui est traditionnellement considéré comme une progression avec les critères d'évaluation classiques tel le RECIST (version 1.1).

Il est ainsi recommandé d'utiliser les critères irRC (*Immune-Related Response Criteria*) pour évaluer la réponse à l'Ipilimumab, au Nivolumab et au Pembrolizumab.

	RECIST1.1	irRC
Mesure de la taille tumorale	Unidimensionnelle	Bidimensionnelle
Réponse Complète (CR)	Disparition de toutes les lésions cibles et non-cibles Réduction des adénopathies < 10 mm de petit axe Pas de nouvelle lésion Confirmation nécessaire	
Réponse Partielle (PR)	↓ ≥ 50% Σ ∅ lésions/initial Confirmation nécessaire ≥ 4 sem.	↓ ≥ 30% Σ ∅ lésions/initial-1ère évaluation Confirmation nécessaire ≥ 4 sem.
Progression (PD)	↑ ≥ 20% ≥ 5 mm Σ ∅ lésions/nadir Apparition de nouvelles lésions ↑ lésions non-cibles	↑ ≥ 25% Σ ∅ lésions/initial-nadir Nouvelles lésions additionnées Confirmation nécessaire ≥ 4 sem.
Stabilité (SD)	Ni réponse, ni progression	

Réponse Mesurable	Réponse non mesurable		Réponse globale
Lésions mesurables initiales et nouvelles	Lésions non-cibles	Nouvelles lésions non mesurables	irRC
↓ 100%	Pas de lésion	Pas de lésion	irCR*
↓ 100%	Stables	∀	irPR*
↓ 100%	Progression	∀	irPR*
↓ ≥ 50%	Pas de lésion/Stables	∀	irPR*
↓ ≥ 50%	Progression	∀	irPR*
25% < ↓ < 50%	Pas de lésion/Stables	∀	irSD
25% < ↓ < 50%	Progression	∀	irSD
↑≥ 25%	∀	∀	irPD*

* Si et seulement si réponse (CR/PR) et progression (PD) confirmées ≥ 4 semaines après

La perfusion de membre isolé est indiquée :
• en traitement de 1ère intention d'un mélanome avec métastases en transit isolées inopérables chez un patient BRAF sauvage chez qui l'Ipilimumab est contre-indiqué ;
• en cas de carcinome épidermoïde cutané inopérable d'emblée, non situé dans une zone à géométrie complexe.

Elle implique :
• l'absence de localisation à distance du membre atteint et nécessite donc une TEP-FDG +/- un scanner cérébral afin de vérifier l'absence de métastase ;
• l'absence de localisation en transit au niveau du garrot, c'est-à-dire dans les 5 cm proximaux, sous le pli inguinal en cas d'atteinte d'un membre inférieur ou sous le pli axillaire en cas d'atteinte d'un membre supérieur, à vérifier par une échographie de la racine du membre en cas de doute clinique ;
• l'absence de pathologie vasculaire au niveau du membre atteint, nécessitant donc un examen par doppler artériel et veineux du membre atteint.

En revanche, une atteinte ganglionnaire de la racine du membre n'est pas une contre-indication à la réalisation d'une perfusion de membre isolé mais qui doit être alors associée à un curage ganglionnaire [*cf. Annexe D : Curage ganglionnaire*].

Sur le plan pratique, le centre le plus proche réalisant ce traitement est Gustave Roussy à Villejuif et un contact peut être pris avec le Docteur Cavalcanti dont les coordonnées sont les suivantes :
Madame le Docteur Andrea Cavalcanti
Département de chirurgie générale
Institut Gustave Roussy
39 Rue Camille Desmoulins
94805 Villejuif Cedex
Téléphone : 01-42-11-43-83
Fax : 01-42-11-52-56
E-mail : cavalcanti@igr.fr

Le Nivolumab est un anticorps anti-Programmed Death factor 1 (anti PD-1) et dispose d'une ATU dans le traitement du mélanome non résécable (stade III) ou métastatique (stade IV) chez les patients adultes (≥ 18 ans) :
• en 2ème ligne après Ipilimumab pour les mélanomes BRAF sauvages ;
• en 2ème et 3ème ligne après Inhibiteur BRAF +/- Ipilimumab pour les mélanomes avec mutation BRAF.

Les indications retenues par le GROUM sont les suivantes :
• traitement de 2ème intention d'un mélanome avec métastases en transit isolées et inopérables, après inhibiteur BRAF ou Ipilimumab, ou d'un mélanome métastatique hors localisation cérébrale, après inhibiteur BRAF (mutation BRAF), ou après Ipilimumab (BRAF sauvage) ;
• traitement de 3ème intention d'un mélanome métastatique hors localisation cérébrale, après Ipilimumab ou Dacarbazine et inhibiteur BRAF (mutation BRAF), ou après Imatinib et Ipilimumab (BRAF sauvage) ;
• traitement systémique de 2ème intention d'un mélanome avec métastases cérébrales, après inhibiteur BRAF ou Ipilimumab.

Le Nivolumab est autorisé par le GROUM si et seulement si :
• âge < 75 ans (> 70 ans si Oncodage ≥ 14/17 ou avis oncogériatrique favorable) ;
• état général OMS < 3 ;
• LDH < 2,5 x Limite Normale Supérieure ;
• métastases cérébrales absentes ou asymptomatiques et de petite taille ;
• indication validée par une RCP d'oncodermatologie.

Les contre-indications relatives au Nivolumab sont les suivantes :
• maladie auto-immune active connue ou suspectée ;
• traitement systémique par corticoïdes (> 10 mg/j de Prednisone ou équivalent) ou tout autre immunosuppresseur en cours ;
• métastases cérébrales actives ou symptomatiques avec ou sans traitement ;
• toxicité antérieure à l'Ipilimumab (clinique ≥ grade 3 non résolue ou grade 4 biologique, traitement par anti-TNF pour toxicité auto-immune ou arrêt de l'Ipilimumab pour intolérance).

Le traitement par Nivolumab s'administre en monothérapie, à la posologie de 3 mg/kg tous les 14 jours le 1er jour de chaque cycle, avec au minimum 12 jours et au maximum 6 semaines entre 2 administrations, sans modification de dose.

L'administration se déroule de la façon suivante :
• support de rinçage : 250 ml de Glucose 5% injectable ou de NaCl 9‰ ;
• Nivolumab : 3 mg/kg en perfusion IV de 60 mn, sans dilution ou avec dilution dans du Glucose 5% ou du NaCl 9‰ (concentration entre 1 et 10 mg/ml).

La 1ère évaluation de la réponse tumorale est recommandée à la semaine 12 (+/- 5 jours) et les évaluations ultérieures toutes les 8 semaines. Il est recommandé d'utiliser les critères de réponse immunologique (irCR) pour l'évaluation de l'efficacité [*cf. Annexe W : Critères de réponse immunologique (irCR)*].

Les effets secondaires du Nivolumab sont rarement de grade 3 ou 4 (5%) et la majorité d'entre eux sont gérables par l'arrêt du traitement +/- corticothérapie et réversibles :

- toxicité générale : asthénie et anorexie fréquentes ;
- toxicité cutanée : rash et prurit fréquents, ou plus rarement rash prurigineux, urticaire, réaction de photosensibilité, rash maculaire, érythème, rash érythémateux et rash maculopapulaire [*cf. Annexe A' : Traitement des effets indésirables cutanés des anti-PD-1*] ;
- toxicité gastro-intestinale : diarrhée et nausée fréquentes ou colite rare [*cf. Annexe B' : Traitement des effets indésirables gastro-intestinaux des anti-PD-1*] ;
- toxicité endocrinienne : rare, thyroïdienne (↑ TSH, hypothyroïdie, ↓ T4L, hyperthyroïdie, thyroïdite) ou insuffisance surrénale [*cf. Annexe C' : Traitement des effets indésirables endocriniens des anti-PD-1*], justifiant une surveillance de la TSH et de la T4L initialement puis tous les 2 cycles ;
- toxicité hépatique : rare, ↑ ASAT, ↑ ALAT, hépatite [*cf. Annexe D' : Traitement des effets indésirables hépatiques des anti-PD-1*], justifiant un bilan hépatique (ASAT, ALAT, Bilirubine, LDH) initialement et avant chaque cycle ;
- toxicité pulmonaire : rare, pneumopathie interstitielle ou infiltrat pulmonaire [*cf. Annexe E' : Traitement des effets indésirables pulmonaires des anti-PD-1*], justifiant une mesure de la SaO_2 à l'initiation du traitement ;
- toxicité rénale : rare, ↑ créatinine, insuffisance rénale aiguë ou néphropathie tubulo-interstitielle [*cf. Annexe F' : Traitement des effets indésirables rénaux des anti-PD-1*], justifiant une surveillance de la clairance de la créatinine initialement et avant chaque cycle ;
- toxicité allergique : réaction liée à la perfusion, rare [*cf. Annexe G' : Traitement des effets indésirables liés à la perfusion des anti-PD-1*] ;
- toxicités autres : exceptionnelles, neurologiques (faiblesse uni ou bilatérale, troubles de la sensibilité ou paresthésies) et oculaire (uvéite).

La pris en charge globale est la suivante :

Grade	Management	Nivolumab
Grades 1 ou 2	Suspension du traitement	Reprise quand grade ≤ 1
Grade 3	Corticothérapie	Reprise ou arrêt définitif
Grade 4	Corticothérapie Immunosuppresseur	Arrêt définitif

Tous les évènements indésirables doivent être déclarés dès leur connaissance à BRISTO-MYERS SQUIBB : safety_france@bms.com.

Le Pembrolizumab est un anticorps anti-Programmed Death factor 1 (anti PD-1) et dispose d'une ATU dans le traitement du mélanome non résécable (stade III) ou métastatique (stade IV) chez les patients adultes (≥ 18 ans) :
• en 2ème ligne après Ipilimumab pour les mélanomes BRAF sauvages ;
• en 2ème et 3ème ligne après Inhibiteur BRAF +/- Ipilimumab pour les mélanomes avec mutation BRAF.

Les indications retenues par le GROUM sont les suivantes :
• traitement de 2ème intention d'un mélanome avec métastases en transit isolées et inopérables, après inhibiteur BRAF ou Ipilimumab, ou d'un mélanome métastatique hors localisation cérébrale, après inhibiteur BRAF (mutation BRAF), ou après Ipilimumab (BRAF sauvage) ;
• traitement de 3ème intention d'un mélanome métastatique hors localisation cérébrale, après Ipilimumab ou Dacarbazine et inhibiteur BRAF (mutation BRAF), ou après Imatinib et Ipilimumab (BRAF sauvage) ;
• traitement systémique de 2ème intention d'un mélanome avec métastases cérébrales, après inhibiteur BRAF ou Ipilimumab.

Le Pembrolizumab est autorisé par le GROUM si et seulement si :
• âge < 75 ans (> 70 ans si oncodage ≥ 14/17 ou avis oncogériatrique favorable) ;
• état général OMS < 3 ;
• LDH < 2,5 x Limite Normale Supérieure ;
• métastases cérébrales absentes ou asymptomatiques et de petite taille ;
• indication validée par une RCP d'oncodermatologie.

Les contre-indications au Pembrolizumab sont les suivantes :
• maladie auto-immune sévère, pneumopathie inflammatoire, transplantation d'organe, sérologies VIH, HVB ou HVC positive ;
• traitement systémique par corticoïdes (> 10 mg/j de Prednisone ou équivalent) ou tout autre immunosuppresseur en cours ;
• métastases cérébrales actives ou symptomatiques avec ou sans traitement ;
• toxicité antérieure à l'Ipilimumab (clinique ≥ grade 3 non résolue ou grade 4 biologique, traitement par anti-TNF pour toxicité auto-immune ou arrêt de l'Ipilimumab pour intolérance).

Le traitement par Pembrolizumab s'administre en monothérapie, à la posologie de 2 mg/kg tous les 21 jours le 1er jour de chaque cycle.

L'administration se déroule de la façon suivante :
• support de rinçage : 250 ml de NaCl 9‰ ;
• Pembrolizumab : 2 mg/kg en perfusion IV de 30 mn, avec dilution dans du Glucose 5% ou du NaCl 9‰ (concentration entre 1 et 10 mg/ml).

La 1ère évaluation de la réponse tumorale est recommandée à la semaine 12 (+/- 5 jours) et les évaluations ultérieures toutes les 8 semaines. Il est recommandé d'utiliser les critères de réponse immunologique (irCR) pour l'évaluation de l'efficacité [*cf. Annexe W : Critères de réponse immunologique (irCR)*]

Les effets secondaires du Pembrolizumab sont rarement de grade 3 ou 4 (5%) et la majorité d'entre eux sont gérables par l'arrêt du traitement +/- corticothérapie et réversibles :

- toxicité générale : asthénie fréquente, plus rarement anorexie, amaigrissement, frissons, œdème du visage ou périphérique, inflammation (y compris des muqueuses), douleur, fièvre, sueurs et déshydratation ;
- toxicité cutanée : rash et prurit fréquents, plus rarement dermatite acnéiforme, sécheresse cutanée, érythème, troubles de la pigmentation, éruption maculopapuleuse et vitiligo ; [*cf. Annexe A' : Traitement des effets indésirables cutanés des anti-PD-1*] ;
- toxicité gastro-intestinale : diarrhée et nausée fréquentes, douleur abdominale, colite, constipation, reflux gastro-œsophagien, vomissements plus rares [*cf. Annexe B' : Traitement des effets indésirables gastro-intestinaux des anti-PD-1*] ;
- toxicité musculo-squelettique : arthralgie fréquente, myalgie plus rare ;
- toxicités cliniques autres : plus rares, rhinopharyngite, trouble endocrinien (hypophysite, hypothyroïdie, thyroïdite) [*cf. Annexe C' : Traitement des effets indésirables endocriniens des anti-PD-1*], neurologique (vertige, dysgueusie, céphalée, hypoesthésie, somnolence), oculaire (sécheresse, larmoiement, diminution d'acuité visuelle) et respiratoire (toux, dyspnée, pneumopathie) [*cf. Annexe E' : Traitement des effets indésirables pulmonaires des anti-PD-1*] ;
- toxicités biologiques : ↓ Hb, ↑ ASAT +/- ALAT [*cf. Annexe D' : Traitement des effets indésirables hépatiques des anti-PD-1*], ↑ calcémie, ↓ ou ↑ TSH et ↑ T3L ;
- autres toxicités (rares ou exceptionnelles) : rénale [*cf. Annexe F' : Traitement des effets indésirables rénaux des anti-PD-1*] et allergique [*cf. Annexe G' : Traitement des effets indésirables liés à la perfusion des anti-PD-1*],

Tous les évènements indésirables doivent être déclarés dès leur connaissance à MSD : atu.mk3475.france@merck.com.

Les effets secondaires cutanés les plus fréquents du Nivolumab et du Pembrolizumab sont le rash (typiquement localisé et de type maculopapulaire avec le Nivolumab) et le prurit.

En cas de toxicité cutanée de grade 1 ou 2 (≤ 30% surface corporelle), le traitement par anti-PD-1 peut être poursuivi sous traitement symptomatique par dermocorticoïde (TRIDESONIT®, DIPROSONE®) et antihistaminiques (Cetirizine, Levocetirizine) ; en cas de rash ou de prurit modérés (grade 2) persistant plus d'une semaine sous dermocorticoïde et antihistaminique ou récidivant, une biopsie cutanée peut être discutée, l'anti-PD-1 doit être suspendu temporairement, et un traitement corticoïde systémique doit être envisagé (Prednisolone 1 mg/kg/j PO ou équivalent) puis diminué très progressivement après amélioration (> 1 mois) ; l'anti-PD-1 peut être repris.

En cas de toxicité cutanée de grade 3 ou 4 (> 30% surface corporelle et/ou menace vitale), l'anti-PD-1 doit être suspendu, une biopsie cutanée doit être effectuée ainsi qu'une consultation dermatologique, et un traitement corticoïde systémique doit être administré (Méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg/j IV ou équivalent) ; si les symptômes s'atténuent (grade 1), la corticothérapie doit être diminuée très progressivement (> 1 mois), associée à une antibiothérapie prophylactique des infections opportunistes (BACTRIM®) et l'arrêt définitif de l'anti-PD-1 doit être envisagé.

Les diarrhées sous Nivolumab et Pembrolizumab sont fréquentes mais généralement de bas grade et les colites sont très rares.

En cas de diarrhée et de colite de grade 1 (< 4 selles/jour et colite asymptomatique), le traitement par anti-PD-1 peut être poursuivi sous traitement symptomatique (Loperamide, réhydratation PO).

En cas de diarrhée et/ou de colite de grade 2 (4 à 6 selles/jour +/- réhydratation IV < 24 heures, douleur abdominale et/ou rectorragie), le traitement par anti-PD-1 doit être suspendu temporairement et un traitement symptomatique mis en route (Loperamide, réhydratation PO ou IV) ; en cas de persistance ≥ 7 jours ou récidive, un traitement corticoïde systémique doit être administré (Prednisolone 0,5 à 1 mg/kg/j PO ou équivalent) puis diminué très progressivement après amélioration (> 1 mois) ; l'anti-PD-1 peut être repris.

En cas de diarrhée de grade 3 (≥ 7 selles/jour et/ou incontinence +/- réhydratation IV ≥ 24 heures), de colite de grade 3 (douleur abdominale sévère et/ou signes péritonéaux) ou de grade 4 (menace vitale et/ou perforation), l'arrêt définitif du traitement par anti-PD-1 doit être envisagé (grade 3) ou formel (grade 4), un traitement corticoïde systémique doit être mise en route (Méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg/j IV ou équivalent) puis diminué très progressivement après amélioration (> 1 mois), associé à une antibiothérapie prophylactique des infections opportunistes (BACTRIM®) et une colonoscopie doit être discutée ; en cas de persistance ≥ 4 jours ou de récidive après amélioration initiale, une dose unique de 5 mg/kg de REMICADE® peut être administrée sauf contre-indication, suspicion de perforation gastro-intestinale ou sepsis.

Les endocrinopathies (hypo ou hyperthyroïdie, hypophysite ou insuffisance surrénalienne) sont fréquentes (6%) mais rarement de grade 3 ou 4 (1%), et peuvent survenir quelques semaines ou plusieurs mois après le début de traitement par Nivolumab ; elles semblent plus rares avec le Pembrolizumab.

Les symptômes ne sont pas spécifiques (céphalées, fatigue, faiblesse, troubles de la mémoire, baisse d'autonomie, troubles du comportement et/ou perturbation du champ visuel).

En cas d'élévation asymptomatique de la TSH, le traitement par anti-PD-1 peut être poursuivi ; si la TSH est < 0,5 x LNI ou > 2 x LNS sur 2 dosages successifs, la T4L doit être dosée et une consultation endocrinologique envisagée.

En cas de signes cliniques d'endocrinopathie, un bilan endocrinien (TSH, T3L, T4L, ACTH, Cortisol, LH, FSH, Testostérone, PRL), une IRM hypophysaire et éventuellement une consultation en endocrinologie doivent être effectués, et en cas d'anomalie biologique ou à l'IRM, le traitement par anti-PD-1 doit être suspendu et un traitement corticoïdes systémique administré (Méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg/j PO ou IV), associé à une hormonothérapie substitutive appropriée, avec en cas d'amélioration, diminution très progressive (> 1 mois), associée à une antibiothérapie prophylactique des infections opportunistes (BACTRIM®), la reprise de l'anti-PD-1 et la poursuite d'une corticothérapie avec activité minéralocorticoïde en cas d'insuffisance surrénalienne ; en cas de persistance de signes cliniques d'endocrinopathie sans anomalie biologique ou à l'IRM, le bilan endocrinien doit être répété 2 semaines plus tard et l'IRM hypophysaire un mois plus tard.

En cas de signes d'insuffisance surrénale aiguë (déshydratation sévère, hypotension ou choc), le traitement par anti-PD-1 doit être suspendu ou interrompu définitivement, une infection doit être éliminée, un traitement par corticoïde IV à activité minéralocorticoïde doit être administré à dose substitutive, un remplissage vasculaire doit être effectué et une consultation en endocrinologie demandée.

Sous Nivolumab et Pembrolizumab, l'élévation des transaminases est rare et celle de la bilirubine ou une hépatite exceptionnelles (< 1%) ; la corticothérapie doit être prolongée, même en cas d'amélioration rapide, et l'évolution est favorable, sans décès rapporté.

En cas de toxicité hépatique de grade 1 (↑ ASAT/ALAT ≤ 2,5 x LNS et/ou ↑ bilirubine ≤ 1,5 x LNS), le traitement par anti-PD-1 peut être poursuivi et la biologie hépatique doit être surveillée chaque semaine.

En cas de grade 2 (↑ ASAT/ALAT de 2,5 à 5 x LNS et/ou ↑ bilirubine de 1,5 à 3 x LNS), la suspension du traitement par anti-PD-1 doit être envisagée et la biologie hépatique surveillée 2x/semaine jusqu'à amélioration, permettant alors la reprise du traitement ; si l'élévation persiste ≥ 6 jours, un traitement corticoïde systémique peut être administré (Prednisolone 0,5 à 1 mg/kg/j PO ou équivalent) puis diminué très progressivement après amélioration (> 1 mois) et le traitement peut être repris.

En cas de grade 3 ou 4 (↑ ASAT/ALAT > 5 x LNS et/ou ↑ bilirubine > 3 x LNS), le traitement par anti-PD-1 doit être suspendu (grade 3) ou interrompu définitivement (grade 4), la biologie hépatique doit être surveillée 3x/semaine, un traitement corticoïdes systémique doit être administré (Méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg/j IV ou équivalent), associée à une antibiothérapie prophylactique des infections opportunistes (BACTRIM®) et un avis gastroentérologique doit être demandé avec, après retour à un grade 2, diminution très progressive de la corticothérapie (> 1 mois) ; en cas de persistance d'un grade 4 ≥ 4 jours, d'une aggravation ou d'une récidive, un traitement par Mycophenolate Mofetil (1g x 2/jour PO) doit être administré, plus qu'un traitement immunosuppresseur par REMICADE® 5 mg/Kg IV compte tenu du risque d'hépatotoxicité associé.

La survenue d'une pneumopathie sous Nivolumab ou Pembrolizumab est rare et peut être symptomatique (toux, dyspnée d'effort ou de repos, fièvre) ou non (anomalies radiologiques isolées), pouvant nécessiter une mesure de la saturation en O_2 et une radiographie ou un scanner thoracique.

En cas de pneumopathie asymptomatique (grade 1) le traitement par anti-PD-1 peut être suspendu ou non, un examen clinique effectué 2x/semaine et un avis pneumologique +/- infectiologique peut être demandé ; une radiographie pulmonaire doit être effectuée toutes les 3 semaines.

En cas de symptômes légers ou modérés (grade 2), le traitement par anti-PD-1 doit être suspendu, un avis pneumologique +/- infectiologique doit être demandé, une hospitalisation peut être envisagée, un traitement corticoïde systémique doit être administré (Méthylprednisolone 1 mg/kg/j PO ou IV, ou équivalent) et une fibroscopie bronchique avec biopsie doit être discutée ; la radiographie pulmonaire doit être répétée 3x/semaine et la corticothérapie doit être diminuée très progressivement après amélioration (> 1 mois), et l'anti-PD-1 peut être repris.

En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes sévères et/ou d'hypoxie menaçant le pronostic vital (grade 3 ou 4), le traitement par anti-PD-1 doit être interrompu définitivement, le malade doit être hospitalisé avec une consultation pneumologique et ID, un traitement corticoïdes systémique doit être administré (Méthylprednisolone 2 à 4 mg/kg/j IV ou équivalent), associée à une antibiothérapie prophylactique des infections opportunistes (BACTRIM®) et une fibroscopie bronchique avec biopsie est recommandée ; en cas d'amélioration, la corticothérapie doit être diminuée très progressivement (> 6 semaines) et en cas de persistance après 48 heures ou d'aggravation, un traitement immunosuppresseur par REMICADE® 5 mg/Kg IV ou par Mycophenolate Mofetil (1g x 2/jour PO) doit être administré.

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë imputable au Nivolumab ou au Pembrolizumab est exceptionnelle (< 1%) et généralement révélée par une élévation de la créatinine sérique.

En cas d'élévation de la créatinine de grade 1 (≤ 1,5 x LNS), l'anti-PD-1 peut être poursuivi et la créatininémie surveillée 1x/semaine.

En cas de grade 2 ou 3 (créatininémie ≤ 6 x LNS), le traitement par anti-PD-1 doit être suspendu, la créatininémie doit être surveillée 3x/semaine, un traitement corticoïde systémique doit être administré (Méthylprednisolone 0,5 à 1 mg/kg/j PO ou IV, ou équivalent) et une biopsie rénale doit être discutée ; après amélioration, la corticothérapie doit être diminuée très progressivement (> 1 mois), et l'anti-PD-1 peut être repris avec surveillance de la clairance de la créatinine avant chaque cycle.

En cas de grade 4 (créatininémie > 6 x LNS), le traitement par anti-PD-1 doit être interrompu définitivement, la créatininémie doit être mesurée quotidiennement, un traitement corticoïdes systémique doit être administré (Méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg/j IV ou équivalent), une consultation néphrologique doit être effectuée et une échographie et une biopsie rénale discutées ; en cas d'amélioration, la corticothérapie doit être diminuée très progressivement (> 1 mois), associée à une antibiothérapie prophylactique des infections opportunistes (BACTRIM®).

Des réactions liées à la perfusion de Nivolumab ou de Pembrolizumab sont très rares et exceptionnellement de grade 3 ou 4 (< 1%). Les symptômes peuvent associer fièvre, frissons, tremblements, céphalées, rash, prurit, arthralgies, hypo ou hypertension et bronchospasme.

En cas de réaction de grade 1, le patient doit rester allongé et être surveillé jusqu'à disparition des symptômes ; un traitement prophylactique par 1 g de Paracétamol ou un antihistaminique (10 mg de Cetirizine ou 5 mg de Levocetirizine) peut être proposé une heure avant les perfusions ultérieures d'anti-PD-1.

En cas de grade 2, le traitement par anti-PD-1 doit être suspendu, une perfusion de NaCl 9‰ mise en place et un traitement par dexchorpheniramine 5 mg IV et 1 g de Paracétamol, éventuellement associé à des corticoïdes (Méthylprednisolone 100 mg IV ou équivalent) et bronchodilatateur ; un traitement prophylactique par 1 g de Paracétamol ou un antihistaminique (10 mg de Cetirizine ou 5 mg de Levocetirizine) éventuellement associé à une corticothérapie (Hydrocortisone 25 mg IV ou équivalent) ou à un bronchodilatateur doit être proposé une heure avant les perfusions ultérieures d'anti-PD-1.

En cas de grade 3 ou 4, le traitement par anti-PD-1 doit être définitivement interrompu, une perfusion de NaCl 9‰ mise en place et un traitement par bronchodilatateur, adrénaline SC ou IV et/ou dexchorpheniramine 5 mg IV associé à une corticothérapie (Méthylprednisolone 100 mg IV ou équivalent).

La Dacarbazine (DETICENE®) ou DTIC a une AMM dans le mélanome et est indiquée par le GROUM :

- en traitement de 1ère intention d'un mélanome métastatique hors localisation cérébrale, CKIT sauvage ou avec mutation de BRAF et pronostic favorable, et contre-indication à l'Ipilimumab ;
- en traitement de 2ème intention d'un mélanome avec métastases en transit isolées et inopérables, et après perfusion de membre isolé ;
- en traitement de 2ème intention d'un mélanome métastatique hors localisation cérébrale, avec mutation CKIT et après traitement par Imatinib ;
- en traitement de 3ème intention d'un mélanome métastatique hors localisation cérébrale, avec mutation BRAF, et après traitement par inhibiteur BRAF et anti-PD-1 ;
- en traitement de 3ème intention d'un mélanome métastatique hors localisation cérébrale, BRAF sauvage, et après traitement par Ipilimumab et anti-PD-1.

En cas de métastase cérébrale, le Temozolomide doit être utilisé [*cf. Annexes L' : Chimiothérapie par Temozolomide (TEMODAL®) & M' : Fiche patient Temozolomide (TEMODAL®)*].

Elle s'administre en hôpital de jour à la posologie de 1000 mg/m^2 tous les 21 jours, sur une seule journée.

L'administration se déroule de la façon suivante :

- support de rinçage : 100 ml de Glucose 5% injectable ;
- une ampoule injectable d'un sétron (Ondansétron, Granisétron) en IVL ;
- 120 mg de Méthylprednisolone ou d'un corticostéroïde équivalent en IVD (à séparer du sétron car incompatibilité) ;
- DETICENE® : 1000 mg/m^2 dans 250 ml de Glucose 5% injectable sur une heure, à perfuser à l'abri de la lumière.

Les effets secondaires sont les suivants :

- toxicité capillaire : alopécie rare ;
- toxicité digestive : nausées et vomissements rares sous sétron ;
- toxicité hématologique : leuconeutropénie modérée, parfois tardive, impliquant une surveillance de la NFP avant chaque injection (chimiothérapie possible si PNN $\geq$ 1500/mm^3 et PL $\geq$ 100000/mm^3 - dans le cas contraire le traitement doit être reculé d'une semaine) ;
- toxicité locale : douleur au point d'injection, nécessitant alors une diminution du débit et/ou une augmentation de la dilution, voire la pose d'une voie veineuse centrale ;
- toxicité générale : syndrome pseudo-grippal allergique dans les heures suivant l'injection (rash, fièvre, myalgies, malaise), justifiant la prémédication par corticostéroïdes.

L'Imatinib (GLIVEC®) a une AMM dans le traitement des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome *protuberans* (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécables et chez les patients atteints de DFSP en rechute ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical.

Le GLIVEC® n'a pas d'AMM dans le traitement du mélanome métastatique mais il a été retenu par le GROUM en traitement de 1ère intention des mélanomes métastatiques avec ou sans localisation cérébrale, et avec mutation CKIT (il n'est pas indiqué en cas d'amplification, de mutation silencieuse ou de polymorphisme du gène c-Kit).

Le traitement par GLIVEC® s'administre en monothérapie, par voie orale, à raison d'une prise par jour à la posologie de 600 mg/j puis de 400 mg/j ou de 800 mg/j en 2 prises par jour, en continu, selon l'efficacité et la tolérance.

L'administration se fait :
- sous forme de comprimés de 100 et 400 mg ;
- avec un grand verre d'eau, au cours d'un repas ou après dispersion dans un grand verre d'eau ou de jus de pomme ;
- en évitant la COUMADINE® et le Paracétamol à forte dose (Ibuprofène non contre-indiqué).

Les effets secondaires les plus fréquents du GLIVEC® sont les suivants :
- toxicité digestive : fréquente, sous forme de nausées et vomissements, atténués par la prise du GLIVEC® pendant le(s) plus gros repas de la journée, sans aliment irritant pour les muqueuses et au moins 2 heures avant le coucher (notamment en cas d'antécédent d'œsophagite ou de hernie hiatale), pouvant nécessiter un traitement antiémétique (Métoclopramide ou Dompéridone plus que sétron) si les symptômes persistent, ou diarrhées pouvant nécessiter un traitement antidiarrhéique (Loperamide) ;
- toxicité générale : asthénie à traiter symptomatiquement (repos), œdèmes fréquents, notamment périorbitaux ou des membres inférieurs, justifiant la surveillance régulière du poids et pouvant nécessiter un traitement symptomatique (restriction hydrique, régime pauvre en sel), diurétique (Furosémide + Potassium) ou la réduction de dose du GLIVEC® à 600, 400 ou 300 mg/j, voire l'interruption temporaire, ou plus rarement rétention hydrique ;
- toxicité musculo-squelettique : fréquente, sous forme de douleurs osseuses, d'arthralgies (fémur, tibia, hanches, genoux) ou de myalgies, diminuant généralement après quelques mois, pouvant nécessiter un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien, de l'Ibuprofène ou un opioïde faible, ou sous forme de crampes ou de spasmes musculaires (mains, pieds, cuisses, mollets), généralement constantes dans le temps, à traiter symptomatiquement (myorelaxant, Magnésium) ;

• toxicité cutanée : rashs cutanés fréquents, souvent prurigineux, sous forme de lésions érythémateuses, maculopapuleuses (avant-bras, tronc), généralement d'intensité légère, à traiter par crèmes émollientes et apaisantes (DEXERIL® 1 à 2 fois par jour après la toilette), antihistaminique (Hydroxyzine, Cetirizine, Levocetirizine) et/ou dermocorticoïde (TRIDESONIT®, DIPROSONE®), voire par corticothérapie orale (Prednisolone, Méthylprednisolone) courte dans les cas les plus intenses, rarement sous forme de rashs desquamatifs sévères, nécessitant alors l'arrêt immédiat du traitement et l'instauration d'une corticothérapie orale avec reprise progressive possible après résolution du rash, parfois sous forme d'une éruption urticarienne pouvant être traitée par une prémédication (antihistaminique) ;
• toxicité hépatobiliaire : élévation de la bilirubine et/ou des transaminases, impliquant une surveillance de la fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines) avant traitement, toutes les semaines pendant un mois puis au moins tous les mois, avec en cas d'élévation de la bilirubine > 3 x LNS et/ou des transaminases > 5 x LNS, un arrêt de l'Imatinib jusqu'à un retour de la bilirubine < 1,5 x LNS et des transaminases < 2,5 x LNS, puis la reprise du traitement à dose réduite (600, 400 ou 300 mg/j) ;
• toxicité hématologique : neutropénie et/ou thrombopénie fréquentes mais généralement peu sévères, impliquant une surveillance de la NFS-Plaquettes toutes les semaines pendant un mois puis au moins tous les mois, avec en cas de neutropénie < 1000/mm^3 et/ou de thrombopénie < 75000/mm^3, un arrêt du GLIVEC® jusqu'à un retour des neutrophiles > 1500/mm^3 et des plaquettes > 75000/mm^3, puis la reprise du GLIVEC® à la même posologie ou à dose réduite en cas de récidive (600, 400 ou 300 mg/j).

Observatoire Dédié au Cancer Bretagne - Pays de la Loire	**ANNEXE J' : FICHE PATIENT IMATINIB (GLIVEC®)**	**Version 12 validée le 5 janvier 2015**

PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre **médecin hospitalier spécialiste en cancérologie ou en dermatologie.**

Il est disponible dans les **pharmacies de ville.**

Ne jetez pas les boîtes entamées ni les comprimés restants dans votre poubelle. Merci de les rapporter à votre médecin prescripteur. Rapportez-lui également les boîtes et comprimés non utilisés lors du renouvellement suivant.
Votre pharmacien peut vous aider dans la prise de votre traitement,

PRESENTATIONS ET CONSERVATION

Boîtes de 30 ou de 60 comprimés dosés respectivement à 400 mg et 100mg

Conservez ce médicament à une **température inférieure à 25°C** à l'abri de l'humidité.
Gardez-le hors de portée et de la vue des enfants.

MODE D'EMPLOI

La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin spécialiste. L'administration se fait en **une ou deux prises par jour.**
Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement.

Les comprimés de GLIVEC® sont à avaler **entiers** avec un **grand verre d'eau**, au **cours d'un repas, en position assise** pour réduire le risque d'irritations gastro-intestinales.
Si vous ne pouvez pas avaler le comprimé, vous pouvez le disperser dans un grand verre d'eau ou de jus de pomme, remuez avec une cuillère puis buvez sans attendre. Votre pharmacien ou médecin peut vous aider.

Les comprimés ne doivent ni être écrasés, ni coupés ou croqués.

Le **pamplemousse** (jus, pulpe) doit être évité pendant votre traitement par GLIVEC®.

INTERACTIONS

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes.
N'hésitez pas à préciser à votre médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre.
En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Nausées et vomissements	Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Evitez les aliments gras, frits et épicés. Buvez plutôt entre les repas.	Prenez les médicaments prescrits contre les nausées et vomissements en respectant les doses. Prévenez votre médecin traitant à partir de deux vomissements par jour.
Eruption cutanée	Préférez un savon doux et un agent hydratant. Evitez les expositions prolongées au soleil.	Informez votre médecin traitant, des traitements médicaux peuvent vous soulager

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Diarrhée	Si c'est un effet qui arrive souvent : évitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Suivez la prescription médicale contre la diarrhée. Buvez si possible 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes…), les carottes cuites et les bananes. Prévenez votre médecin traitant à partir de 3 diarrhées par jour.
Œdème des membres	Elevez vos pieds quand vous êtes assis. Les vêtements serrés sont déconseillés Maintenez une alimentation à faible teneur en sel.	Surveillez régulièrement votre poids. En cas de prise de poids rapide et inattendue, contactez votre médecin traitant.
Maux de tête, confusions, vertiges		Prévenez votre médecin dès l'apparition de ces signes. Prudence en cas de conduite de véhicules ou de machines.
Crampes musculaires, douleurs musculaires	Une hydratation régulière est recommandée. Privilégiez les exercices légers.	Contactez votre médecin en cas de persistance.
Si vous ressentez des **effets non mentionnés**, n'hésitez pas à en parler à votre prescripteur ou à votre généraliste. **Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun.**		

QUELQUES CONSEILS

Contactez votre médecin immédiatement en cas de:
- signes infectieux (fièvre, toux, frissons …).
- apparition de selles noires, de saignements de nez et crachats comportant du sang.

N'arrêtez jamais le traitement ou ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.

Si vous avez oublié de prendre vos comprimés de GLIVEC®, ne prenez pas la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle. Merci de le noter dans votre carnet de suivi.

Evitez l'**exposition prolongée au soleil et protégez-vous** si vous devez le faire.

La Fotemustine (MUPHORAN®) est indiquée dans le traitement du mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales) où elle donne 10 à 20% de réponses objectives.

Les indications retenues par le GROUM sont les suivantes :
- traitement de 2ème intention d'un mélanome métastatique hors localisation cérébrale BRAF sauvage après Dacarbazine ;
- traitement systémique de 2ème intention d'un mélanome métastatique avec métastases cérébrales après Temozolomide ;

Elle s'administre en hôpital de jour sous la forme :
- d'un traitement d'attaque : une administration de 100 mg/m^2 par semaine pendant 3 semaines ;
- d'un traitement d'entretien, après 5 semaines d'intervalle, en cas de réponse ou de stabilisation : une administration de 100 mg/m^2 toutes les 3 semaines jusqu'à intolérance ou progression.

L'administration se déroule de la façon suivante :
- support de rinçage : 100 ml de Glucose 5% injectable ;
- 30 mg de Métoclopramide en IVL ;
- 120 mg de SOLUMEDROL® ou d'un corticostéroïde équivalent en IVD ;
- MUPHORAN® : 100 mg/m^2 dans 250 ml de Glucose 5% injectable sur une heure, à perfuser à l'abri de la lumière.

Les effets secondaires sont les suivants :
- pas de toxicité capillaire (pas d'alopécie) ;
- toxicité digestive : nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales rares et peu intenses ;
- toxicité hématologique : leucopénie et surtout thrombopénie, dose-dépendante et cumulative, retardée, impliquant une surveillance hebdomadaire de la NFP pendant et après le traitement d'attaque et avant chaque injection d'entretien (chimiothérapie possible si PNN $\geq$ 1500/mm^3 et PL $\geq$ 100000/mm^3 - dans le cas contraire le traitement doit être reculé d'une semaine) ;
- toxicité hépatique : élévation transitoire et modérée des transaminases, des phosphatases alcalines et de la bilirubinémie, justifiant une biologie hépatique avant chaque cycle ;
- toxicité neurologique rare : troubles de la conscience, paresthésies, agueusie ;
- toxicité générale : hyperthermie ;
- toxicité locale : veinite.

Le Temozolomide (TEMODAL® ou Génériques) n'a pas d'AMM dans le traitement du mélanome métastatique, mais il a été retenu par le GROUM :

- en traitement systémique de 1ère intention d'un mélanome avec métastases cérébrales BRAF et CKIT sauvages, et avec contre-indication à l'Ipilimumab ;
- en traitement systémique de 2ème intention d'un mélanome avec métastases cérébrales BRAF et CKIT sauvages, après inhibiteur BRAF, Ipilimumab ou Imatinib.

Le traitement par Temozolomide s'administre en monothérapie, par voie orale, à raison d'une prise par jour pendant 5 jours tous les 28 jours (4 semaines) à la posologie de :

- 150 mg/m²/j lors du 1er cycle ;
- 200 mg/m²/j lors des cycles suivants en l'absence de toxicité hématologique de grade 3-4.

L'administration se fait :

- sous forme de gélules de 5, 20, 100 et 250 mg à ne pas ouvrir, disponibles seulement en pharmacie hospitalière ;
- avec un verre d'eau, à jeun ;
- 30 à 45 mn après un traitement antiémétique par sétron (Ondansétron, Granisétron) à poursuivre pendant les 5 jours du traitement ;
- en évitant (contre-indications) : grossesse, allaitement, vaccins vivants atténués ;
- exceptionnellement, en cas de difficultés d'alimentation, les gélules peuvent être ouvertes (en évitant tout contact avec la peau et les muqueuses) et avalées dans un verre de jus de fruit acide (jus de pomme).

Les effets secondaires du Temozolomide sont les suivants :

- pas ou peu de toxicité capillaire ;
- toxicité digestive : nausées et vomissements justifiant un traitement antiémétique par sétron (en cas de vomissement de la prise, ne pas administrer une seconde prise le même jour), diarrhées, constipation et anorexie plus rares ;
- toxicité hématologique : leuconeutropénie et thrombopénie impliquant une surveillance de la NFP avant chaque injection (chimiothérapie possible si PNN $\geq$ 1500/mm^3 et PL $\geq$ 100000/mm^3 -dans le cas contraire le traitement doit être reculé d'une semaine)- pouvant justifier l'absence d'augmentation (après le 1er cycle) ou une réduction de la posologie ;
- toxicité allergique : dyspnée, fièvre, rash cutané, prurit, nécessitant alors une prémédication par antihistaminiques et corticoïdes, voire un arrêt du traitement en cas d'éruption grave ;
- toxicité générale : fatigue, vertiges, malaise, modification du goût.

Groum / OMEDIT Bretagne / OMEDIT Pays de la Loire – Observatoire Dédié au Cancer Bretagne - Pays de la Loire	**ANNEXE M' : FICHE PATIENT TEMOZOLOMIDE (TEMODAL® OU GENERIQUES)**	**Version 12 validée le 5 janvier 2015**

PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre **médecin hospitalier spécialiste en cancérologie ou en dermatologie.**

Il est disponible uniquement dans les **pharmacies hospitalières.**

Ne jetez pas les emballages ni les gélules restantes dans votre poubelle. Merci de les rapporter à votre prescripteur. Veuillez également lui rapporter vos boites et gélules non utilisées lors du renouvellement suivant.
Votre pharmacien peut vous aider dans la prise de votre traitement,

PRESENTATIONS ET CONSERVATION

Flacons de 5 gélules ou boîtes de 5 sachets contenant chacun une gélule dosée à 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg ou 250 mg.

Conservez ce médicament à une **température inférieure à 25°C.**
Gardez-le hors de la portée et de la vue des enfants.

MODE D'EMPLOI

La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin spécialiste. L'administration se fait habituellement :
- soit en continu tous les jours pendant 42 jours en même temps que la radiothérapie
- soit par période de 5 jours consécutifs suivis de 23 jours sans prise.

Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement.

Les gélules de Temozolomide sont à avaler **avec un grand verre d'eau, à jeun, à distance d'au moins une heure d'un repas.**

Dans le cas de prise non continue, vous pouvez vous aider d'un calendrier :
Du 1er au 5e jour : <u>prise des gélules</u>

Puis du 6e au 28e jour : <u>pas de prise de TEMODAL®</u>
Puis recommencez comme au 1er jour.
Les gélules ne doivent être ni ouvertes, ni mâchées.

INTERACTIONS

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes.
N'hésitez pas à préciser à votre médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre.
En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Nausées et vomissements	Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Evitez les aliments gras, frits et épicés. Buvez plutôt entre les repas.	Prenez les médicaments prescrits contre les nausées et vomissements en respectant les doses. Prévenez votre médecin traitant à partir de deux vomissements par jour.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Saignements inhabituels	Préférez une brosse à dents souple. L'utilisation des thermomètres rectaux est à éviter. Certains médicaments sont déconseillés (aspirine, ibuprofène…).	Prévenez votre médecin traitant. En cas de saignement de nez, penchez la tête en avant en exerçant une légère pression sur vos narines.
Signes d'infection : fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires	Limitez, si possible, les contacts avec les personnes ayant une infection contagieuse. Lavez-vous souvent les mains. Désinfectez soigneusement toute plaie. Faites pratiquer les bilans sanguins prescrits par votre médecin.	En cas de fièvre supérieure à 38°C, prévenez votre médecin traitant.
Constipation	Buvez régulièrement de l'eau. Pratiquez quelques exercices légers.	Buvez si possible 2 litres d'eau par jour Privilégiez une alimentation riche en fibres : légumes verts, fruits et fruits secs. En cas de constipation prolongée par rapport à vos habitudes, contactez votre médecin traitant.
Fatigue	Il est normal d'être fatigué au cours du traitement. Veillez à avoir une bonne hygiène de vie (manger et boire sainement). Respectez des temps de repos dans la journée, mais essayez de conserver une activité même modérée.	Il n'y a pas de médicament contre la fatigue. Soyez à l'écoute de votre corps. Evitez la conduite de véhicule. En cas de fatigue persistante inhabituelle, informez votre médecin traitant.

Une **perte de cheveux** peut survenir, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin.

Si vous ressentez des **effets non mentionnés**, n'hésitez pas à en parler à votre prescripteur ou à votre généraliste.

Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun.

QUELQUES CONSEILS

Contactez rapidement le médecin **en cas de :**
signes infectieux (fièvre, toux, frissons …).
apparition de selles noires, de saignements de nez et crachats comportant du sang.
éruption cutanée surtout en cas de décollement de la peau (bulles).
difficultés à respirer, essoufflement et toux.

N'arrêtez jamais le traitement ou ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.

Si vous avez oublié de prendre vos gélules de Temozolomide, ne prenez pas la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure normale, le lendemain. Merci de le noter dans votre carnet de suivi.

En cas de vomissements, ne prenez pas de dose supplémentaire et ne doublez pas la prise suivante.

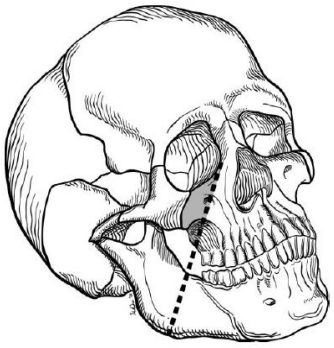
La classification AJCC 2009 n'est pas adaptée aux mélanomes muqueux car l'épaisseur n'est pas toujours analysable.

La classification à 3 stades est couramment utilisée :
- stade I : maladie localisée sans atteinte ganglionnaire ou métastatique ;
- stade II : maladie régionale avec atteinte ganglionnaire ;
- stade III : maladie générale avec atteinte métastatique.

Dans les stades I, il est possible de préciser le niveau d'invasion en profondeur :
- niveau I : mélanome *in situ* ou micro-invasif ;
- niveau II : invasion de la *lamina propria* ;
- niveau III : invasion profonde.

Deux présentations histologiques sont de pronostic péjoratif :
- architecture pseudo-papillaire : lorsque les amas cellulaires tumoraux forment un aspect de papilles autour des vaisseaux ;
- architecture sarcomatoïde : lorsque l'agencement cellulaire évoque un sarcome pléomorphe de haut grade.

La classification TNM/AJCC des carcinomes épidermoïdes peut également être appliquée, avec une différence pronostique significative entre T1 (confinées à leur site primitif) et T2 (ne dépassant pas le complexe naso-ethmoïdal) d'une part, T3 et T4 (envahissant des organes de voisinage) d'autre part.



Le scanner du massif facial permet de déterminer la topographie exacte de la tumeur par rapport au plan d'Ohngren et de préciser si la tumeur reste confinée dans les limites anatomiques de la sous-unité à partir de laquelle elle se développe ; seront méthodiquement recherchées des érosions osseuses avec atteinte des parties molles adjacentes, notamment au niveau de la lame papyracée, du plancher orbitaire, de la lame criblée, des apophyses ptérygoïdes, du palais dur et de la base du crâne.

L'IRM du massif facial et du cou présente par rapport au scanner une meilleure distinction entre la tumeur et les tissus adjacents, en particulier en cas de sinus rétentionnel ; elle étudiera de manière plus précise une éventuelle invasion du contenu orbitaire et/ou endocrânienne.

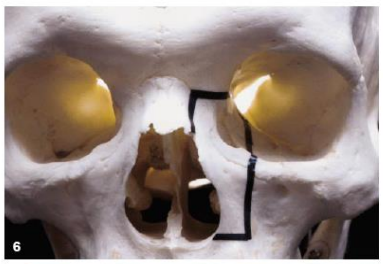
L'échographie permet également l'étude des chaines ganglionnaires superficielles.

L'extension générale nécessite un scanner corps entier et une TEP-FDG surtout si la chirurgie envisagée est mutilante.

Pour les tumeurs naso-sinusiennes, la situation par rapport au plan d'Ohngren est fondamentale [*cf. Annexe N' : Classification et bilan d'extension des mélanomes muqueux des VADS*], les lésions situées au-dessus et en arrière de ce plan étant considérées comme chirurgicalement défavorables.

Hormis pour de toutes petites lésions nasales où la voie endonasale peut être tentée par un chirurgien expert, un abord paralatéronasal associé sera privilégié, offrant un jour plus généreux sur la cavité nasale.

Les tumeurs du sinus maxillaire sont des indications de maxillectomie plus ou moins étendue :
- limitée : une seule paroi du sinus (généralement la paroi interne ou le plancher du sinus maxillaire) ;
- subtotale : au moins 2 parois incluant le palais ;
- totale : la totalité du maxillaire.



Figures 11–6 and 11–7. Anteroposterior and oblique views of a skull delineating the osteotomies required for a medial maxillectomy.

Figures 11–8 and 11–9. Lateral and palatal views of a skull delineating the osteotomies required for an "infastructure" maxillectomy.

Figures 11–10 and 11–11. Oblique and palatal views of a skull delineating the osteotomies required for a total maxillectomy.

La chirurgie du mélanome muqueux des cavités naso-sinusiennes peut imposer l'abord orbitaire, et parfois poser la question de l'exentération de son contenu ; deux situations peuvent se présenter :
- la tumeur concerne l'orbite, et son exérèse ne peut en aucun cas éviter l'exentération ;
- la tumeur ne concerne pas l'orbite mais son exérèse carcinologique large fait passer le trait de section chirurgicale à travers l'orbite ; dans cette situation, la décision se prend au cas par cas, tenant compte de la présentation locale de la tumeur, des facteurs pronostiques, des conséquences fonctionnelles et de la volonté du patient.

La réflexion concernant le degré d'extension de la chirurgie à la base du crâne rejoint la problématique de l'extension à l'orbite : l'indication peut là encore être

inévitable ou souhaitable selon le niveau d'envahissement basicrânien voire intracrânien.

La technicité de tels gestes peut être complexe, pouvant imposer la participation conjointe de plusieurs spécialités (ORL, ophtalmologie, chirurgie maxillo-faciale, neurochirurgie, chirurgie plastique) et la morbidité potentiellement lourde de ces interventions doit là encore être mise en balance avec le pronostic globalement péjoratif, l'état général du patient et sa motivation.

Un autre élément à mettre dans la balance est la difficulté à obtenir des marges saines histologiquement prouvée dans la mesure où la complexité anatomique de l'étage moyen de la face oblige souvent à réaliser des résections fragmentées de la tumeur. A cette fragmentation s'ajoutent des difficultés d'orientation de la pièce opératoire. De plus, la présence de structures neurovasculaires contiguës peut empêcher l'obtention de marges suffisamment larges. Enfin, le caractère multicentrique fréquemment rapporté des mélanomes muqueux des fosses nasales doit faire relativiser la notion de marges à distances, qui dans cette hypothèse, ne suffisent pas à prémunir d'une récidive locale malgré une chirurgie extensive à l'orbite ou à la base du crâne.

La radiothérapie locale de la tumeur primitive est proposée :
- dans les mélanomes muqueux des VADS de stade I ou II après exérèse chirurgicale macroscopiquement ou microscopiquement incomplète ;
- dans les mélanomes muqueux métastatiques des VADS, associée ou non à la chirurgie, quand la tumeur primitive est symptomatique.

La radiothérapie régionale des ganglions est proposée dans les mélanomes muqueux des VADS avec atteinte ganglionnaire macroscopique en cas de rupture capsulaire et/ou de nombre de ganglions positifs supérieur à 2 et/ou de taille supérieure à 3 cm.

La majorité des patients ayant un âge supérieur à 60 ans et la toxicité des radiations étant plus importante chez les patients âgés, le traitement devra tenir compte des facteurs de comorbidité : seuls les patients ayant une espérance de vie supérieure ou égale à 10 ans devront être traités dans un but curatif et chaque malade devra bénéficier des soins de support appropriés.

Les fortes doses par séance applicables aux mélanomes des membres ou du tronc ne seront pas tolérées par les tissus sains de la sphère ORL ; le compromis proposé fait appel à une dose par fraction de 2,4 Gy et une dose totale (ICRU) en fractionnement classique :
- 1ère phase : irradiation initiale de 48 Gy en 20 fractions et 26 jours dans le site tumoral et/ou l'ensemble des aires ganglionnaires satellites ;
- 2ème phase : complément d'irradiation de 12 Gy en 5 fractions dans les zones d'exérèse microscopiquement ou macroscopiquement incomplète.

On évitera de délivrer une dose totale supérieure à 40,80 Gy (à raison de 2,4 Gy par fraction) dans la moelle épinière. Le CTV pour chaque site tumoral primitif correspond au GTV usuel des tumeurs classiques des zones concernées avec une marge de 20 mm chaque fois que possible.

Les soins dentaires doivent être réalisés le plus rapidement possible : tous les patients recevront une fluoration quotidienne par gouttières plastiques pendant une année au moins puis 2 fois par semaine les années suivantes tout en utilisant un dentifrice très riche en fluor avec détartrage régulier et contrôle par le dentiste tous les 6 mois ; pour éviter des toxicités prohibitives compte tenu du fractionnement et de l'étalement, l'étude dosimétrique évitera une hétérogénéité supérieure à 5% et en cas d'effet secondaire de grade 3, le traitement doit être interrompu jusqu'à disparition de la toxicité.

Le carcinome neuroendocrine cutané primitif ou tumeur de Merkel est une tumeur maligne de l'adulte âgé prédominant en peau photo-exposée (visage, cou) réalisant typiquement un nodule violacé mais pouvant être d'aspect variable, avec une atteinte lymphatique précoce et un pronostic péjoratif.

Elle réalise une prolifération dermique en plages de cellules indifférenciées, parfois fusiformes, avec des zones de nécrose, respectant généralement l'épiderme, mais pouvant l'envahir de façon pagétoïde. Les cellules tumorales sont peu différenciées, rondes, au noyau arrondi et à chromatine fine ; les mitoses sont nombreuses et le cytoplasme est peu abondant et à limites imprécises.

L'étude immunohistochimique est obligatoire et doit comporter au minimum CK20 (+ polaire), CGA (+ 50%), et TTF1 (-). Le principal diagnostic différentiel histologique est la métastase cutanée d'un carcinome bronchique à petites cellules (CK20-, TTF1+). En cas de discordance, l'IHC permet également d'éliminer les autres tumeurs cutanées malignes plus fréquentes qui peuvent lui ressembler : mélanome, lymphome et carcinomes peu différenciés primitifs ou secondaires.

Tumeur	CK7	CK20	CGA	NF	NSE	PS100	TTF1	CD45	CD99
Merkel	-	+	+/-	+	+	-	-	-	+/-
Métastase CPC	+	-	+	-	+	-	+	-	+/-
Lymphome	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Mélanome	-	-	-	+/-	+/-	+	-	-	-
PNET	-	-	-	+/-	+	-	-	-	+

Le polyomavirus « MCV » est détecté dans près de 70% des carcinomes de Merkel, son génome étant intégré dans le noyau des cellules tumorales, mais sa détection n'est pas actuellement applicable pour le diagnostic histologique.

La classification utilisée est celle du MSKCC :
- stade I : tumeur primitive < 2 cm et absence d'adénopathie ou de métastase ;
- stade II : tumeur primitive ≥ 2 cm et absence d'adénopathie ou de métastase ;
- stade III : adénopathies régionales sans métastase ;
- stade IIV : métastases à distance.

La chirurgie du carcinome de Merkel peut être :
- classique : marges de 1 à 2 cm ;
- micrographique : chirurgie de Mohs ou slow Mohs [*cf. Annexe R' : Traitements chirurgicaux des carcinomes basocellulaires*].

Les marges cliniques d'exérèse recommandées sont :
- pour les tumeurs de bon pronostic : 3 à 4 mm ;
- pour les tumeurs de pronostic intermédiaire : 4 mm au minimum ;
- pour les tumeurs de mauvais pronostic : 5 (CBC bien limités) à 10 mm, voire plus (certains CBC récidivés et sclérodermiformes).

Dans tous les cas, les marges profondes sont situées dans le tissu graisseux sous-cutané et doivent atteindre en les respectant (sauf s'ils sont envahis) l'aponévrose (front), le périchondre (oreille, nez) ou le périoste (cuir chevelu) ; pour les CBC superficiels, elles peuvent être moins profondes.

Lors d'une chirurgie classique, l'examen extemporané n'est pas fiable et ne peut donc modifier le déroulement de l'acte opératoire ; il peut exceptionnellement être proposé dans les CBC de mauvais pronostic ou les CBC de pronostic intermédiaire (si une marge > 4 mm ne peut être obtenue) et doit alors être orienté par le chirurgien sur une ou plusieurs zones à risque d'envahissement et réalisé de la manière la plus exhaustive possible sur ces zones.

La réalisation d'une exérèse en 2 temps est particulièrement indiquée en cas de fermeture nécessitant une greffe ou un lambeau et rendant la reprise chirurgicale difficile en cas d'exérèse incomplète (CBC de mauvais pronostic ou de pronostic intermédiaire) ; l'examen histologique doit être orienté par le chirurgien sur une ou plusieurs zones à risque d'envahissement et réalisé de la manière la plus exhaustive possible sur ces zones.

La chirurgie micrographique de Mohs peut être discutée dans les CBC de mauvais pronostic. La technique combine l'acte chirurgical et l'examen microscopique extemporané. Sous anesthésie locale, les limites tumorales sont dessinées et la tumeur est enlevée avec de très faibles marges latérales et profondes, et confiée pour examen histologique standard. Cette exérèse est complétée par de minces recoupes horizontales. La première recoupe est enlevée sur l'ensemble de la surface de la perte de substance créée par l'ablation de la tumeur visible. Cette recoupe mesure 2 mm d'épaisseur. Elle est repérée, orientée et transmise à l'anatomopathologiste pour examen extemporané sur coupes congelées. La faible épaisseur de la recoupe permet de l'aplatir pour visualiser histologiquement les marges en 2 dimensions ce qui correspond aux 3 dimensions de l'extension de la tumeur dans l'espace : la partie périphérique correspond à l'épiderme latéral à la lésion et la partie centrale correspond au derme et à l'hypoderme sous-jacent à la tumeur. Lors de l'examen extemporané, si les premières recoupes ne révèlent aucun foyer tumoral, la marge est considérée comme saine dans sa totalité ; sinon, les foyers tumoraux sont localisés afin d'orienter la reprise. Ces dernières sont répétées jusqu'à ce que l'exérèse tumorale soit complète. La réparation de la perte de substance peut être alors envisagée.

La technique de Mohs pose plusieurs problèmes :
• elle n'est disponible que dans un seul centre en France (cf. infra) ;
• elle nécessite une anesthésie générale ;
• elle mobilise pendant plusieurs heures un bloc opératoire, une équipe chirurgicale et un anatomopathologiste.

Sur le plan pratique, le centre réalisant ce traitement est le service de Dermatologie de l'hôpital Ambroise Paré à Paris et un contact peut être pris avec le Dr Sei dont les coordonnées sont les suivantes :
Monsieur le Dr Jean-François Sei
Département de dermatologie, Hôpital Ambroise Paré
9 avenue Charles de Gaulle, 92104 Boulogne-Billancourt
Téléphone : 01-49-09-57-71
E-mail : jeanfrancois.sei@wanadoo.fr

Une technique proche, le « Slow-Mohs » :
• est disponible en Bretagne (cf. infra) ;
• se pratique sous anesthésie locale ;
• a une logistique moins lourde : la pièce est envoyée au laboratoire d'anatomie pathologique et les résultats sont connus le lendemain, le patient étant alors reconvoqué pour fermeture de la perte de substance ou complément d'exérèse.

Le Slow-Mohs est accessible en Bretagne auprès des Dr Robert, Gérard et Heusse dont les coordonnées sont les suivantes :

Madame le Dr Mathilde Robert & Marion Gérard
Centre Eugène Marquis
CS44229 35042 Rennes Cedex
Téléphone : 02-98-95-31-99
E-Mail : m.robert@rennes.unicancer.fr & m.gerard@rennes.unicancer.fr

Monsieur le Dr Jean-Laurent Heusse
Clinique de la Sagesse
CS44345 35043 Rennes Cedex
Téléphone : 02-99-85-75-75
E-Mail : jlheusse@lasagesse.fr

Les techniques de chirurgie micrographique peuvent également s'appliquer aux carcinomes épidermoïdes cutanés, aux dermatofibrosarcomes, aux carcinomes annexiels à différenciation eccrine à type de carcinome microkystique, voire dans certains cas aux mélanomes de Dubreuilh *in situ*.

Il est recommandé de toujours réaliser une biopsie :
- quand le diagnostic clinique est incertain ;
- quand le traitement proposé n'est pas chirurgical ;
- dans les formes cliniques de mauvais pronostic ;
- quand la chirurgie nécessite une reconstruction importante.

La biopsie (incision ou punch) doit être suffisamment profonde pour inclure le derme réticulaire et l'hypoderme afin de dépister une composante infiltrante et de préciser au mieux le type histologique.

Une exérèse d'emblée peut être réalisée pour les CBC de bon pronostic lorsque la présentation clinique est évocatrice, en respectant les marges préconisées (3 à 4 mm) et sous réserve d'une confirmation histologique du diagnostic après exérèse.

Le chirurgien doit systématiquement orienter la pièce qui sera au mieux accompagnée d'un schéma.

L'examen macroscopique doit mesurer la pièce d'exérèse et la lésion, la décrire et si possible mesurer la marge de sécurité la plus étroite en précisant son siège ; les prélèvements sont orientés.

La technique d'analyse varie selon la taille, la topographie et la forme de la pièce opératoire :
- taille < 0,5 cm : le prélèvement est coupé en 2 ou inclus en totalité, sans être coupé ;
- 0,5 cm < taille < 3 cm : faire des tranches parallèles, perpendiculairement au grand axe du prélèvement. Pour visualiser les extrémités, il est possible de terminer de chaque côté par une ou des tranches perpendiculaires aux autres tranches ;
- taille > 3 cm : la tumeur est prélevée puis des prélèvements en rayons de roue sont réalisés sur les zones où la marge de sécurité est la plus étroite ;
- lésion située sur un bord libre (hélix, paupière, narine, lèvre) : la pièce est sectionnée en tranches parallèles, perpendiculairement au bord libre. La face externe des 2 tranches distales est repérée pour être histologiquement contrôlée.

Le compte rendu anatomopathologique doit contenir les informations suivantes :

Macroscopie :

Site tumoral :
Prélèvement :
Type : Biopsie
Exérèse orientée non orientée
Taille :

Lésion :
Visible sur pièce fixée
Aspect
Taille
Autres particularités :
Non visible sur pièce fixée

Histologie :
Le diagnostic retenu est celui de carcinome basocellulaire

1-Sous-type histologique :
Superficiel
Nodulaire
Infiltrant Trabéculaire Micronodulaire
Sclérodermiforme
Tumeur fibroépithéliale de Pinkus
Métatypique
Autre :

2-Exérèse :
Marges latérales :
en tissu tumoral
au ras de la tumeur
en tissu sain
Marges profondes :
en tissu tumoral
au ras de la tumeur
en tissu sain

3-Migration périnerveuse : Oui Non

4-Particularité(s) non signalée(s) ci-dessus :

Conclusion :
Elle doit retenir le sous-type histologique de moins bon pronostic.

Les 3 sous-types cliniques de carcinomes basocellulaires (CBC) sont les CBC nodulaires, les CBC superficiels et les CBC sclérodermiformes.

Les 4 sous-types histologiques principaux des CBC sont les CBC nodulaires, les CBC superficiels, les CBC infiltrants (trabéculaires ou micronodulaires) et les CBC sclérodermiformes ; des forme histologiques particulières sont également individualisées : tumeur de Pinkus, CBC métatypique et mixte (ou composite).

Les facteurs pronostiques cliniques sont :
- la localisation : zone à bas risque de récidive (tronc et membres), zone à risque intermédiaire de récidive (front, joue, menton, cuir chevelu et cou) et zone à haut risque de récidive (nez et zones péri-orificielles de l'extrémité céphalique) ;
- la taille : risque de récidive augmenté au-dessus de 1 centimètre pour les zones à haut risque de récidive et au-dessus de 2 centimètres pour les zones à bas risque et à risque intermédiaire de récidive.

Les formes mal limitées ou sclérodermiformes et les formes récidivées sont également des facteurs de risque de récidive.

Les facteurs pronostiques histologiques de récidive sont :
- les CBC sclérodermiformes et infiltrants ;
- les CBC métatypiques.

On distingue 3 groupes pronostiques en fonction du risque de récidive, du risque d'envahissement local et de la difficulté de prise en charge thérapeutique en cas de récidive :
- le groupe de mauvais pronostic comprend les formes cliniques sclérodermiformes ou mal limitées et les formes histologiques agressives (infiltrantes et métatypiques), les formes récidivées (à l'exception des CBC superficiels) et les CBC nodulaires de la zone à haut risque de récidive (nez et zones péri-orificielles de l'extrémité céphalique) et de taille > 1 cm ;
- le groupe de bon pronostic comprend tous les CBC superficiels primaires et la tumeur de Pinkus, et les CBC nodulaires primaires bien limités < 1 cm sur la zone intermédiaire de récidive (front, joue, menton, cuir chevelu et cou) et < 2 cm sur la zone à bas risque de récidive (tronc et membres) ;
- le groupe de pronostic intermédiaire comprend les CBC superficiels récidivés et les CBC nodulaires < 1 cm sur la zone à haut risque de récidive, > 1 cm sur la zone à risque intermédiaire de récidive et > 2 cm sur la zone à bas risque de récidive.

CBC	CLINIQUE	LOCALISATION	TAILLE
BON PRONOSTIC	▪ Superficiel ▪ Tumeur de Pinkus ▪ Nodulaire < 1 cm (zone intermédiaire de récidive) ▪ Nodulaire < 2 cm (zone à bas risque de récidive)	▪ Tronc ▪ Membres	▪ < 1 cm (zone à haut risque de récidive) ▪ < 2 cm (zone à bas risque et à risque intermédiaire de récidive)
PRONOSTIC INTERMEDIAIRE	▪ Superficiel récidivé ▪ Nodulaire < 1 cm (zone à haut risque de récidive) ▪ Nodulaire < 2 cm (zone à risque intermédiaire) ▪ Nodulaire > 2 cm (zone à bas risque de récidive)	▪ Front ▪ Joue ▪ Menton ▪ Cuir chevelu ▪ Cou	
MAUVAIS PRONOSTIC	▪ Sclérodermiforme ▪ Mal limité ▪ Infiltrant ▪ Métatypique ▪ Récidivé (sauf CBC superficiel) ▪ Nodulaire > 1 cm (zone à haut risque de récidive)	▪ Nez ▪ Zones péri-orificielles de l'extrémité céphalique	▪ > 1 cm (zone à haut risque de récidive) ▪ > 2 cm (zone à bas risque et à risque intermédiaire de récidive)

La radiothérapie des Carcinomes Basocellulaires (CBC) peut faire appel à la curiethérapie ou à la radiothérapie de haute énergie (photons ou électrons) en fonction de la présentation clinique (les rayonnements de basse énergie ou radiothérapie « de contact » ne sont pas disponibles en Bretagne).

La radiothérapie est contre-indiquée en cas de syndromes génétiques prédisposant aux cancers cutanés :
- nævomatose basocellulaire ;
- *xeroderma pigmentosum*.

La radiothérapie n'est pas recommandée :
- comme traitement de 1ère intention si une chirurgie d'exérèse peut être réalisée ;
- chez les sujets de moins de 60 ans ;
- comme traitement des CBC sclérodermiformes ;
- sur certaines zones sensibles : oreilles, mains, pieds, jambes, organes génitaux.

La radiothérapie est donc réservée aux cas dans lesquels la chirurgie n'est pas possible : contre-indication chirurgicale, difficultés chirurgicales, refus du malade ; les principales indications sont :
- les CBC avec exérèse incomplète ;
- les récidives de CBC ;
- les CBC nodulaires < 2 cm de l'extrémité céphalique ;
- les CBC avec envahissement osseux ou cartilagineux.

En fonction du pronostic de la tumeur, il est proposé de respecter des marges de sécurité minimales de 5 à 10 mm au niveau du volume irradié par rapport au volume tumoral.

La dose utilisée est comprise entre 70 et 80 Gy selon la taille de la tumeur, en fractionnement classique (2 Gy/fraction 5j/semaine) sauf chez les patients âgés ou l'irradiation peut être administrée en hypofractionné (3 séances/semaine).

Le Vismodegib (ERIVEDGE®) a une Autorisation de Mise sur le Marché et est indiqué par le GROUM en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de :

- carcinome basocellulaire métastatique symptomatique ;
- carcinome basocellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées.

Il peut également être discuté dabs les carcinomes trichoblastiques non opérables.

Les contre-indications à l'administration d'ERIVEDGE® sont les suivantes :

- femmes enceintes ou allaitant ;
- femmes en âge de procréer qui ne respectent pas le programme de prévention de la grossesse.

L'administration d'ERIVEDGE® à une femme enceinte peut entrainer la mort embryofœtale ou des anomalies congénitales sévères et le médecin prescripteur doit former les patients afin qu'ils comprennent et reconnaissent toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse d'ERIVEDGE® :

- une femme en âge de procréer (y compris si ses règles sont irrégulières ou interrompues) doit être capable de se conformer à des mesures de contraception efficaces et utiliser 2 méthodes de contraception recommandées dont une méthode très efficace (injection hormonale à forme retard, stérilisation tubaire, vasectomie ou DIU) et une méthode barrière (préservatif masculin ou diaphragme, avec spermicide si possible) pendant tout le traitement par ERIVEDGE® et dans les 24 mois après la dernière prise ;
- pour les femmes susceptibles de procréer, la prescription est limitée à un mois de traitement et un test de grossesse doit être réalisé dans les 7 jours avant le début du traitement puis une fois par mois pendant toute la durée du traitement par ERIVEDGE® ;
- un homme doit toujours utiliser un préservatif (avec spermicide si possible), même après une vasectomie, lors des rapports sexuels avec une partenaire pendant tout le traitement par ERIVEDGE® et dans les 2 mois après la dernière prise ;
- une femme en âge de procréer ou la partenaire féminine d'un homme traité par ERIVEDGE® doivent informer leur médecin si elle est enceinte (ou pense que, pour n'importe quelle raison, elle peut l'être), si elle n'a pas ses règles, si elle arrête sa méthode de contraception (sauf si elle s'engage à ne pas avoir de rapport = abstinence) ou si elle a besoin de changer de méthode de contraception pendant le traitement.

Le traitement par ERIVEDGE® s'administre en monothérapie, par voie orale, à raison d'une gélule de 150 mg une fois par jour, en continu, jusqu'à progression ou toxicité ; des interruptions de traitement allant jusqu'à 4 semaines sont autorisées en fonction de la tolérance individuelle.

L'administration se fait par voie orale et les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, pendant ou en dehors d'un repas ; elles ne doivent pas être ouvertes.

Les effets secondaires les plus fréquents de l'ERIVEDGE® sont les suivants :

- toxicité générale : asthénie et anorexie très fréquents, amaigrissement fréquent et plus rarement déshydratation, pouvant entrainer une hyponatrémie et justifiant un ionogramme mensuel ;
- troubles du goût : dysgueusie (ou agueusie) très fréquente, justifiant un suivi diététique et une surveillance du poids pendant toute la durée du traitement ;
- toxicité digestive : nausées très fréquentes, vomissements, diarrhée ou constipation fréquents et plus rarement dyspepsie ou douleur épigastrique ;
- toxicité cutanée : alopécie très fréquente (ou parfois croissance anormale des cheveux), prurit fréquent, pouvant justifier un antihistaminique (Cetirizine, Levocetirizine), plus rarement rash ou madarose (chute des cils) ;
- toxicité musculosquelettique : spasmes musculaires très fréquents, plus rarement arthralgie, myalgie ou autre douleur (Paracétamol) ;
- toxicité hépatique : élévation fréquente des transaminases et des phosphatases alcalines, justifiant une surveillance mensuelle du bilan hépatique ;
- toxicité autre : aménorrhée fréquente.

PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre **médecin hospitalier dermatologue ou cancérologue**. Il est disponible uniquement dans les pharmacies de ville

Lorsque vous quittez votre domicile, pensez à prendre vos ordonnances et faites activer votre dossier pharmaceutique.

Votre pharmacien peut vous aider dans la prise de votre traitement, veuillez lui rapporter vos boîtes et comprimés non utilisés lors du renouvellement suivant.
Si votre traitement est définitivement interrompu, ne jetez pas les boîtes entamées ni les comprimés restants dans votre poubelle mais rapportez-les à votre médecin prescripteur.

PRESENTATIONS ET CONSERVATION

Boîtes de 56 comprimés dosés à 240 mg.

Conservez ce médicament à une **température inférieure à 25°C**.
Gardez-le hors de la vue et de la portée des enfants.

MODE D'EMPLOI

La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin spécialiste.
La dose habituelle est de 960 mg deux fois par jour **soit 4 comprimés le matin et 4 comprimés le soir. Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement.**

Les comprimés de Zelboraf® sont à prendre avec un grand verre d'eau en 2 prises par jour **matin et soir toutes les 12 heures environ**, pendant ou en dehors d'un repas.

Les comprimés ne doivent ni être écrasés, ni coupés ou croqués.

Le **pamplemousse** (jus, pulpe) doit être évité pendant votre traitement par ERIVEDGE®.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes.
Par exemple, il faut éviter la prise du **millepertuis** (*Hypericum perforatum*) sous toutes ses formes (gélule, résine, tisane, gouttes…)

N'hésitez pas à préciser à votre médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre.

Evitez certains médicaments comme la Warfarine.
En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Coup de soleil	Limitez l'exposition au soleil, portez des vêtements couvrants, appliquez un écran solaire total et un baume pour les lèvres.	Utilisez une crème émolliente associée éventuellement à un antalgique (paracétamol). Consultez votre médecin traitant.

Sécheresse, Eruption, Epaississement Démangeaison, Lésion cutanée	Préférez un savon doux sans alcool ni parfum et une crème hydratante. Surveillez l'apparition de lésions de la peau, verrues ou autre tumeur cutanée.	Informez votre médecin traitant, des traitements médicaux peuvent vous soulager. Assurez-vous que vous avez un rendez-vous avec votre dermatologue au plus tard dans les 4 semaines.
Œdème des membres	Evitez les vêtements serrés et surveillez régulièrement votre poids.	En cas de gonflement des jambes, élevez les pieds en position assise et portez des bas de contention.
Fatigue	Il est normal d'être fatigué au cours du traitement. Veillez à avoir une bonne hygiène de vie, respectez des temps de repos dans la journée mais essayez de conserver une activité même modérée.	Il n'y a pas de traitement médicamenteux contre la fatigue. Ne conduisez pas quand vous êtes fatigué.
Fièvre	Désinfectez soigneusement toute plaie.	En cas de fièvre brutale ou supérieure à 38,5°C, prévenez votre médecin traitant.
Douleur articulaire, musculaire, Mal de tête	Assurez-vous d'avoir une literie adaptée, buvez régulièrement, privilégiez les exercices légers et évitez les gestes répétitifs.	La chaleur (serviette chaude) peut vous apporter un soulagement local temporaire Utilisez un antalgique (paracétamol) et consultez votre médecin traitant.
Perte d'appétit, Nausée, Vomissements, Altération du goût	Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Evitez les aliments frits et épicés mais maintenez des aliments à fort pouvoir calorique : beurre, huile, crème fraîche, fromage, miel….. Buvez plutôt entre les repas. Donnez de la saveur aux aliments en rajoutant sucre, citron et aromates. Surveillez régulièrement votre poids.	Consultez votre médecin traitant pour une ordonnance d'antiémétique. Demandez les conseils d'une diététicienne. En cas de perte de poids ou de vomissements, parlez-en avec votre médecin.
Diarrhée	Si c'est un effet qui arrive souvent : évitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Consultez votre médecin traitant pour une ordonnance d'antidiarrhéique et suivez la prescription. Buvez si possible 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons…) et privilégiez les féculents (riz, pâtes…), les carottes cuites et les bananes. Prévenez votre médecin dès les premiers signes persistants (plus de 3 diarrhées par jour).

Une **perte de cheveux ou des fourmillements des mains et des pieds** peuvent survenir, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin.

Si vous ressentez des **effets non mentionnés**, n'hésitez pas à en parler à votre médecin prescripteur ou à votre médecin traitant.

Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun

QUELQUES CONSEILS

Contactez rapidement le médecin **en cas de :**

- Eruption cutanée sévère ou atteinte des muqueuses
- Fièvre brutale supérieure à 38°C

N'arrêtez jamais le traitement ou ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.

6 critères cliniques et 5 critères histologiques permettent de classer les Carcinomes Epidermoïdes Cutanés (CEC) en 2 groupes :

	Groupe 1 : à faible risque	Groupe 2 : à risque significatif	
		Modéré	Elevé
Primitif vs Récidive	Primitif		Récidive
Degré d'Infiltration Clinique	Absence		Adhérence au Plan Profond
Symptômes Neurologiques d'Envahissement	Non		Oui
Statut Immunitaire	Immunocompétent		Immunodéprimé
Taille (diamètre) en fonction de la localisation	< 10mm en zone R+* < 20mm en zone R-	≥ 10 mm en Zone R+ ≥ 20 mm en Zone R-	
Envahissement Périnerveux	Non		Oui
Degré de Différenciation Cellulaire	Bon	Moyen à Indifférencié	
Formes Histologiques	CEC Commun, verruqueux, fusiforme (hors zone irradiée), mixte ou métatypique	CEC Desmoplastique > Mucoépidermoïde > Acantholytique	
Profondeur (niveau de Clark) et Epaisseur Tumorale	Niveau ≤ III Epaisseur ≤ 4 mm	Niveau ≥ IV Epaisseur > 4 mm	

*Zone à risque (R+) : zones péri-orificielles (nez, lèvre, oreille externe, paupière) et le cuir chevelu ; zones non insolées (périnée, plante des pieds, ongle) ; radiodermite, cicatrice de brûlure, inflammation ou ulcère chronique.

Un seul critère de la colonne –à risque significatif- est suffisant pour faire classer le CEC dans le groupe 2 mais il faut souligner que ce groupe est très hétérogène en termes de pronostic, car :

• d'une part le risque induit par chacun de ces critères est variable : 5 d'entre eux (immunodépression, récidive, adhérence au plan profond témoignant d'un niveau d'invasion élevé, symptômes cliniques et/ou histologique d'envahissement périnerveux) ont un caractère intrinsèquement péjoratif, mais pour chacun des 6 autres, le risque induit demande à être évalué en fonction de la situation de chaque cas ;
• d'autre part, l'association de plusieurs critères indépendants augmente vraisemblablement le risque.

Les CEC de groupe 2 ont donc été subdivisés par le GROUM en 2 sous-groupes :
• groupe 2+ à risque significatif élevé si un ou plusieurs des critères suivants est présent : récidive, adhérence au plan profond, immunodépression, symptômes neurologiques d'envahissement et/ou envahissement périnerveux ;
• groupe 2- à risque significatif modéré dans les autres cas.

La chirurgie des Carcinomes Epidermoïdes Cutanés (CEC) doit être carcinologique, fonctionnelle et esthétique.

Le contrôle histologique classique peut être extemporané ou retardé, sur coupes fixées ; il a une bonne valeur s'il est orienté par le chirurgien, mais ne permet l'examen que d'un faible pourcentage des marges et doit être suivi d'une étude sur pièce fixée et inclusion en paraffine du fragment examiné extemporanément et du reste de la pièce opératoire, qui permet un contrôle plus précis que l'examen des coupes congelées.

Les chirurgies micrographiques associent une exérèse de la tumeur à un contrôle histologique de 100 % des berges péritumorales, soit extemporanément (Chirurgie de Mohs), rendant la reconstruction possible dans le même temps opératoire, soit de façon différée (Chirurgie de *slow* Mohs) [*cf. Annexe R' : Traitements chirurgicaux des Carcinomes Basocellulaires*].

Les marges latérales doivent être :
- de 4 à 6 mm pour les CEC du groupe 1, avec examen histologique et échantillonnage macroscopique le plus informatif possible ;
- ≥ 6 mm, voire 10 mm ou plus, pour les CEC du groupe 2, en particulier lorsqu'il existe plusieurs facteurs de risque d'extension infraclinique.

La marge profonde doit intéresser l'hypoderme en respectant l'aponévrose, le périoste ou le périchondre, à condition que ces structures ne soient ni au contact, ni envahies par la tumeur.

Le compte rendu d'anatomie pathologique doit mentionner tous les éléments permettant de déterminer le pronostic de la tumeur, en particulier :
- la méthode d'échantillonnage macroscopique des prélèvements ;
- le statut des marges latérales et profondes sur les plans de coupe examinés et eux seuls ;
- la taille de la tumeur ;
- le type histologique ;
- le degré de différenciation ;
- l'épaisseur tumorale sur coupe histologique ;
- la profondeur d'invasion selon le niveau de Clark ;
- l'existence d'images d'invasion périnerveuse et d'emboles lymphatiques microscopiques.

Pour les carcinomes *in situ* (CIS) et les carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) à faible risque (groupe 1), le bilan initial doit comporter :
- examen clinique dermatologique, évaluation du phototype et de l'héliodermie ;
- palpation des aires ganglionnaires de drainage ;
- aucun examen paraclinique n'est justifié.

Pour les CEC du groupe 2, le bilan doit comporter en outre :
- recherche clinique de signes d'appel de métastases ;
- échographie locorégionale de la zone de drainage ;
- analyse du ganglion sentinelle (optionnelle).

Les CEC atteignant majoritairement les sujets âgés, il est important de faire une évaluation globale du patient qui doit prendre en compte :
- les comorbidités ;
- l'autonomie physique et psychique ;
- l'existence de troubles cognitifs ;
- l'état nutritionnel et le statut biologique.

Elle permet d'individualiser 3 groupes de patients :
- des patients au vieillissement harmonieux, autonomes, dont les réserves fonctionnelles sont intactes, susceptibles de bénéficier d'une prise en charge proche de celle de l'adulte jeune (groupe I) ;
- des patients fragiles, aux réserves fonctionnelles très diminuées, ayant une espérance de vie plus faible que celle de leur classe d'âge et un fort risque de mauvaise tolérance médicamenteuse, dont le traitement doit se limiter à des objectifs de confort et de qualité de vie (groupe III) ;
- un groupe intermédiaire de patients vulnérables (groupe II).

La surveillance post-thérapeutique des CIS et CEC du groupe 1 :
- éducation à l'auto-examen, à l'autodétection d'une récidive et à la photoprotection ;
- examen clinique une fois par an pendant 5 ans.

La surveillance post-thérapeutique des CEC du groupe 2 :
- éducation identique ;
- examen clinique tous les 3 (groupe 2+) à 6 (groupe 2-) mois pendant 5 ans puis une fois par an ;
- échographie locorégionale de la zone de drainage semestrielle pendant 5 ans (groupe 2+).

L'origine embryologique des tumeurs annexielles rend compte de leur complexité : lésions du germe follicule-sébacé et apocrines (groupe 1) et germe eccrine (groupe 2) avec 4 groupes lésionnels très hétérogènes :

- malformations, naevomatose et hamartomes ;
- kystes;
- tumeurs bénignes révélatrices de maladies génétiques prédisposant aux cancers viscéraux (syndromes de Birt-Hogg-Dubé, de Muir-Torre, de Gardner, maladie de Cowden) ;
- carcinomes annexiels.

Les carcinomes annexiels sont des tumeurs malignes développées aux dépens des annexes cutanées et représentent moins de 1% des cancers cutanés. Leur diagnostic souvent difficile nécessite une bonne corrélation clinique et histologique : le diagnostic anatomopathologique doit prendre en compte l'âge du patient, le contexte carcinologique éventuel, le siège lésionnel et l'évolutivité de la tumeur. Toutes ces informations doivent être communiquées à l'anatomopathologiste.

Le diagnostic sur biopsie est délicat pour ces carcinomes morphologiquement proches les uns des autres, mais hétérogènes au sein d'une même lésion. Les critères histologiques de malignité peuvent manquer dans des prélèvements superficiels. Le diagnostic reste difficile sur pièce d'exérèse où les critères classiques de malignité peuvent être pris en défaut (risques de faux positif et faux négatif).

Le pathologiste identifie les critères morphologiques permettant de rattacher la lésion à son origine pilaire (folliculaire), sébacée, apocrine ou eccrine, et à la portion d'origine de l'annexe atteinte. La malignité est affirmée sur des critères :

- cytologiques : faible différenciation cellulaire, importance des atypies et index mitotique ;
- histologiques : très grande taille lésionnelle, mauvaise limitation ou satellitisme, extension en profondeur, ulcération, nécrose tumorale, migration périnerveuse ou embole vasculaire.

L'immunohistochimie, de peu d'intérêt pour différencier les tumeurs annexielles entre elles ou affirmer la malignité, peut apporter une aide, en particulier dans le diagnostic différentiel entre :

- carcinome apocrine et métastase d'un cancer du sein ;
- hidradénocarcinome et métastase d'un cancer du sein ou du colon.

La classification des carcinomes annexiels distingue 4 grandes variétés :

- carcinome pilaire ou à différenciation folliculaire : carcinome trichilemmal, carcinome trichoblastique et pilomatricome malin ;
- carcinome sébacé : formes oculaire et extra-oculaire ;
- carcinome apocrine ;

• carcinome eccrine : porocarcinome trabéculaire, carcinome eccrine syringomateux, carcinome eccrine mucipare, hidradénocarcinome, carcinome microkystique, carcinome adénoïde kystique, adénocarcinome digital papillaire agressif.

La notion de carcinome annexiel recouvre des pronostics très variés en termes de récidives locale, ganglionnaire ou métastatique viscérale. Les facteurs histopronostiques varient avec le type lésionnel :
• type histologique : carcinome annexiel microkystique (évolution locale) ou carcinome trichoblastique (potentiel métastatique) ;
• pour le porocarcinome : mode d'infiltration *pushing* (bon pronostic) ou infiltrant (mauvais pronostic), épaisseur (> 7mm), index mitotique (> 14 mitoses /10champs x40) et présence ou non d'emboles ;
• ils sont moins nets pour la plupart des autres carcinomes annexiels et les critères classiques sont alors retenus.

Les éléments du compte rendu anatomopathologique à prendre en compte sont :
• le type histologique lésionnel et le niveau de différenciation ;
• la taille et l'épaisseur (indice de Breslow) ;
• le mode d'infiltration (*pushing*, infiltrant ou mauvaise limitation) ;
• la présence d'une ulcération, d'emboles vasculaires ou d'engainements péri-nerveux.

Selon les données cliniques, les caractères morphologiques et éventuellement immunohistochimiques, les diagnostics différentiels à discuter sont :
• une tumeur annexielle bénigne ou de pronostic incertain ;
• un autre carcinome annexiel en cas de tumeur peu différenciée ;
• un carcinome basocellulaire ;
• un carcinome épidermoïde ou une maladie de Bowen ;
• un mélanome ;
• une métastase.